

Bipolar bozukluğun genetiği

Sevilay ÖZCAN,¹ Ercan ABAY²

ÖZET

Psikiyatrik hastalıklar arasında genetik yönü en çok araştırılan hastalıklardan biri bipolar bozukluktur ve özellikle son yıllarda araştırmalar yoğunluk kazanmıştır. Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları genetik etiolojinin önemine dair güçlü kanıtlar vermiştir. Son 20 yıldır yürütülen moleküler genetik çalışmalarla bipolar bozuklukta etiyolojik önemi olan majör lokus belirlenmeye çalışılmıştır ve bu güne kadar yapılan çalışmalarla kalıtım modu ve majör lokus henüz kesin olarak belirlenememiştir. Yapılan çalışmalarda bipolar bozuklukla ilişkili bazı kromozomal hassasiyet bölgeleri ve aday genlerle ilişkinin kanıtları bulunmuş ancak hiçbirisi kesin olarak ilişkilendirilememiştir. (Anadolu Psikiyatri Dergisi 2004; 5:163-178)

Anahtar sözcükler: Bipolar bozukluk, genetik, bağlantı, ilişkilendirme

Genetics of bipolar disorder

SUMMARY

Among psychiatric disorders, bipolar disorder is one of the most frequently studied disorders for genetic mechanism. Family, twin and adoption studies have shown a strong evidence for the importance of a genetic etiology. Although many molecular genetic studies have tried to identify the major locus that was an etiologic importance in bipolar disorder throughout the last 2 decades, inheritance mode and the major locus are still unidentified. Many chromosomal susceptibility genes and candidate genes associated with bipolar disorder have been identified in some studies but no one is confirmed yet. (Anatolian Journal of Psychiatry 2004; 5:163-178)

Key words: Bipolar disorder, genetic, linkage, association

GİRİŞ

Bipolar bozukluk, mani ve depresyon ataklarıyla karakterize majör bir psikiyatrik bozukluktur ve yaşam boyu prevalansı ortalama %1'dir. Her iki cinste eşit olarak görülür. Kişiler için önemli bir sorun ve toplum için ciddi bir maliyet kaynağıdır. Bir asırdan daha uzun bir süredir bipolar bozuk-

luğun etiolojisinde genetik etkenlerin rolünden söz edilmektedir. Son yıllarda yapılan birçok genetik epidemiyolojik çalışma bu bozuklukta genetik etkenlerin önemini vurgulamaktadır. Yapılan aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları bipolar bozukluğun genetik yönüne dair kanıtlar bildirmişlerdir.¹ Son 20 yıl boyunca yapılan moleküler

¹ Arş.Gör.Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD, EDİRNE

² Prof.Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD, EDİRNE

Yazışma adresi: Dr. Ercan ABAY, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD, EDİRNE

E-posta: eabay@trakya.edu.tr

genetik çalışmalar da etkilenmiş genlerin belirlenmesinde yol gösterici olmuştur. Bu amaçla en çok kullanılan yöntemler bağlantı ve ilişkilendirme çalışmalarıdır. Bipolar bozukluğun kompleks bir kalıtım modu olduğu açıksa da, bu çalışmalarla bağlantılı genomik bölgelerin belirlenmesi, bazı genlerin daha geniş bir etki derecesi olduğunu göstermiştir.²

Aile Çalışmaları

Aile çalışmaları, genel popülasyonla karşılaştırıldığında etkilenmiş probandın akrabaları arasında bir özelliğin yığılım derecesini değerlendirir.³ Bu çalışmalar bir hastalığa neden olan genlerle ilgili doğrudan kanıtlar vermemekle birlikte, özgün kalıtım modeli ve bir hastalığın dışı vurum örüntüsü arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için zengin veri kaynaklarıdır.² Bir özelliğin genetik yanı olup olmadığını söyleyebilmek için ailesellik önemlidir.

Bipolar bozuklukla ilgili yapılan ilk aile çalışmalarında bozukluğun klinik alt tipleri ayıramamışken, daha sonraki çalışmalarda bipolar bozukluğun modern kavramına uygun tanısal sınıflandırmalar kullanılmıştır. Yapılan birçok çalışmada bipolar probandın birinci derece akrabaları arasında bipolar bozukluk riskinde anlamlı bir artış bulunmuştur. Aile çalışmalarının bir metaanalizinde birinci derece akrabalarda olası risk %3-19 arasında, ortalama bipolar bozukluk gelişme riski %7 olarak bildirilmiştir.⁴ Bipolar probandların aileleri arasında majör depresyon riskinde de bir artış bulunmuştur, hatta bu çalışmalarda majör depresyon riski bipolar bozukluktan daha yüksek bulunmuştur. Bu majör depresyon toplum prevalansının bipolar bozukluktan yüksek olmasına bağlanmıştır (sırasıyla %10'a karşılık %1 olması).^{5,6} Yapılan çalışmalar, bipolar probandın birinci derece akrabaları arasında görülen majör depresyonların 2/3-3/4'ünün aslında genetik olarak bipolar olduğunu öne sürmüşlerdir. Bipolar II bozukluk da genel popülasyonla karşılaştırıldığında bipolar I probandın akrabalarında artmıştır.^{4,7}

Erken başlangıçlı hastalığı olan bipolar probandların akrabalarında geç başlangıçlı olanların akrabaları ile karşılaştırıldığında, yaşam boyu affektif bozukluk riskinin daha yüksek olduğu öne sürülmüştür.^{7,8} Bu varsayımı test etmek için hastalık başlangıç yaşı 19 ve altı olan 50, 25 yaş ve üstü olan 36 bipolar hastanın çalışıldığı bir araştırmada, erken başlangıçlı bipolar probandların

akrabalarında, erişkin başlangıçlı bipolar probandların akrabalarından anlamlı olarak daha büyük bir risk bulunmuştur.⁹

Aile çalışmaları bipolar probandın akrabaları arasında şizofreni riskinde bir artış gösterememiş, ancak manik belirtilerle giden şizoaffektif bozukluk riskinde artış göstermiştir.^{8,10}

Bipolar I probandın birinci derece akrabalarında yaşam boyu hastalığa yakalanma riskinin akrabalığın tipiyle ilişkili olup olmadığı belirlenememiştir. Kardeşlerde risk artışı diğerlerinden yüksek bulunmuş,⁸ ancak bu sonucu sonraki bir çalışmayla desteklenememiştir. Yine bipolar probandın birinci derece akrabaları arasında bipolar bozukluk gelişme riski, probandın ya da akrabanın cinsiyetiyle de ilişkisiz gibi görünmektedir.¹⁰

İkiz Çalışmaları

İkiz çalışmaları, genetik olarak genlerin %100'ü aynı olan monozigotik (MZ) ikizler ve genlerin %50'si aynı olan dizigotik (DZ) ikizler arasında konkordans oranlarının farklarını değerlendirir.³ Ayrıca ikizler aynı rahmi, aynı doğum gününü, erken ve geç çevreyi de paylaşırlar.⁵

İlk yapılan ikiz çalışmalarında olgular bipolar ve unipolar olarak ayrılmamıştır. Bipolar bozuklukta ilk ikiz çalışması Slater tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada MZ konkordans oranı %70, DZ konkordans oranı %20 olarak bulunmuştur. Bipolar bozuklukta yapılan en kapsamlı ikiz çalışması ise Bertelsen tarafından 126 ikiz üzerinde yapılmıştır.¹¹ Bipolar bozukluğun modern tanımını kullanan altı çalışma, MZ ikizler için konkordans oranını ortalama %50, DZ ikizler içinse ortalama %7 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmalardan üçünde konkordans oranlarının gerçek değerden belirgin olarak düşük olduğu ve bu nedenle gerçek değer %50'nin üstünde olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle Bertelsen'in bildirdiği %60'lık konkordans oranı daha gerçekçi bulunmuştur.^{10,12} Bipolar bozuklukla ilgili dört ikiz çalışmasında konkordans oranlarının %30-80 arasında olduğu öne sürülmüştür.⁵

MZ ikizlerde bu tam olmayan konkordans oranları, genetik olmayan etkenlerin de bipolar bozukluğa yatkınlıkta önemli bir rol oynadığının en önemli göstergesidir. Bipolar probandın eş ikizinde bipolar bozukluğa ek olarak unipolar depresyon, hastalık yokluğu, şizoaffektif bozukluk ve nadiren de şizofreniye rastlanmaktadır.^{4,10,12}

Bipolar ikiz çalışmalarına ilginç ve aydınlatıcı bir yaklaşım, diskordan MZ ikizlerin etkilenmemiş üyelerinin çocuklarının izlenmesidir. Bu grupta da bipolar bozukluktan etkilenmiş kişilerin çocuklarından ayırt edilemeyen bir risk artışı bulunmuştur.^{4,12}

Evlat Edinme Çalışmaları

Evlat edinilen bir kişi ile onun biyolojik ve evlat edinen ailesi arasındaki benzerlikleri araştırır. Bipolar bozukluğun etiolojisinde genetik ve çevresel etkileri test etmede kullanılan en güçlü yöntemdir.³ Bir çalışmada 29 bipolar ve 22 normal evlat edinilmiş kişi ve bunların biyolojik ve evlat edinmiş aileleri ve evlat edinilmiş olmayan 31 bipolar probandin biyolojik aileleri izlenmiş, bipolar probandin biyolojik ailesinde (%18) evlat edinen aileden (%7) anlamlı olarak daha yüksek affektif bozukluk riski bulunmuştur.¹³ Bipolar probandların biyolojik ailelerindeki bu risk artışı bipolar evlat edinilmemiş probandların biyolojik ailelerindeki riskten farksız bulunmuştur.^{10,12} Sadece 10 bipolar probandi içeren bir çalışmada evlat edinen ailelerle karşılaştırıldığında bipolar probandin biyolojik aileleri için benzer ama anlamlı olmayan sonuçlar bildirilmiştir.^{10,14}

Kalıtım Modu

Bipolar bozuklukla ilgili erken dönemdeki bağlantı çalışmaları inanılması güç, tek gen kalıtımı ve çoğunlukla otozomal dominant kalıtım modeli üzerinde durmuşlardır. Yine de nadir bulunan bazı pedigrilerde hastalığa eğilimi belirlemede tek bir genin majör bir rol oynaması olasıdır.¹²

Sistemik olarak araştırılmış pedigr setlerinde tek gen modeli ile tutarlı sonuçlar bildirilmiştir. Ancak bu sonuçları yorumlarken dikkatli olunmalıdır, çünkü çalışmaların gücü tek gen kalıtımı ve oligogenik modeller arasında ayırım yapmada yetersizdir. Özdeş ikizden birinci derece akrabalara ve genel popülasyona doğru rekürens riskinde görülen hızlı düşüş, kalıtımın tek gen modeli ile tutarsız bulunmuştur. Rekürens risk verilerinin multipl genlerin epistatik etkileşimiyle veya daha kompleks genetik mekanizmalarla açıklanması (lokus heterojenitesi, allelik heterojenite, dinamik mutasyonlar, baskın ve mitokondriyal gen mutasyonları) daha tutarlıdır.¹⁰

Epistazis, bir hastalığa eğilimin belirlenmesinde

multipl genlerin etkileşimine işaret eder. Bir tek gen tek başına yeterli değildir, bunun eşik bir etkisi vardır ve hastalığın oluşması için belirli sayıda gen gerekir.¹⁵

Lokus heterojenitesi, farklı kişilerde farklı genlerin işe karışmış olması nedeniyle hastalıkta multipl genlerin rol oynayabileceğine işaret eder.¹⁵

Allelik heterojenite, hastalığın oluşumu tek bir hastalık bölgesindeki multipl genlerin işe karışmasına bağlanmıştır. Hastalıkla ilişkili sadece tek bir allel tipinin olmadığına işaret eder.¹⁵

Dinamik mutasyonlar, bir kromozom segmentinde gittikçe artan mutasyonlar bir kuşaktan diğerine geçerek fenotipik şiddette artışa neden olurlar. Bu da antisipasyon (beklenti) olarak bilinir.¹⁵

Mitokondriyal mutasyonlar, maternal transmisyon moduna işaret eder.¹⁵

X'e bağlı kalıtım düşüncesi son 25 yıl boyunca tartışılmıştır. Çünkü X'e bağlı markırlarla (renk körlüğü, glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği) bipolar bozukluk arasında kosegregasyon gösteren bazı aileler bildirilmiştir. Olası bir X'e bağlı dominant eğilim geni bildirilmiştir. Ancak bu raporlar metodolojik zeminde tartışılmıştır ve eğer X'e bağlı kalıtım varsa bile, vakaların sadece küçük bir kısmını açıklayabileceği öne sürülmüştür.¹⁰

MOLEKÜLER GENETİK ÇALIŞMALAR

Bağlantı (linkaj) çalışmaları

1980'lerden bu yana büyük ailelerde bağlantı (linkaj) analiz çalışmaları, monogenik Mendeliyen hastalıkların genlerinin haritalanmasında çok başarılı olmuştur. Bu çalışmalarda insan genomunda bulunan, bilinen, patojenik olmayan, ardışık varyasyonlar veya polimorfik genetik belirleyiciler hastalık genini içeren kromozom bölgesinin belirlenmesinde kullanılırlar. Mayotik rekombinasyon olaylarından dolayı, aile içindeki hastalık ile ayrışan belirleyici alleller hastalık taşıyan gene yakın yerleşimli olmalıdır. Akrabalardaki tüm genom taraması sonuçlarını analiz etmek için kalıtım yolu, mutasyonun penetrasyonu ve popülasyondaki hastalık alleli frekansı konularında tahminler yapılmalıdır. Bipolar bozukluk dahil bir çok hastalık için bu parametreler bilinmemekte ve belki de yanlışlıkla nonparametrik yöntemler kullanılmaktadır.⁵

Etkilenmiş pedigrî üyesi yönteminde yüzlerce etkilenmiş akraba çiftleri, çoğunlukla kardeşler çalışılmıştır. Genelde genlerin %50'sini paylaşan kardeşler aynı hastalıktan etkilenmişlerse hastalık genine yakın belirleyiciler için daha çok allel paylaşımına sahip olacaklardır. Bu, hastalığın dominant, resesif ya da nonmendeliyen olmasından bağımsızdır.⁵

Bipolar bozuklukta bağlantı çalışmalarıyla ilgili literatürün sistematik bir gözden geçirilmesinde, diğer kromozomal bölgelerle karşılaştırıldığında X markırları için pozitif DNA bulgularının oranı daha yüksek bildirilmiştir. Bir çalışmada, 11 pedigrîde Xq27'de lokalize koagülasyon FIX ve bipolar bozukluk arasındaki olası genetik ilişki bildirilmiştir.^{15,16} Aynı genetik belirteçler bir Fransız pedigrîsinde de bildirilmiştir.¹⁷ Başka bir çalışmada da glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G₆PD) enzim geni ile pozitif bağlantı bildirilmiş,¹⁸ ancak aynı araştırmacıların daha sonraki çalışmaları bu sonucu desteklememiştir.¹⁹ Monogenik modeller öne süren ilk erken parametrik çalışmada belirlenen bölge Xq28'dir. Bu, moleküler genetik yöntemlerle değil, renk körlüğü ve G₆PD enzim eksikliği kullanılarak belirlenmiştir.^{18,20} X kromozomu ile bağlantının kanıtı, geniş bir Finli pedigrîsi ile yapılan çalışmadan gelmektedir.^{5,21}

Klasik çalışmalarda da fenotipik markırlarla bağlantı bulunmuştur.⁵ İzole Old Order Amish ailesi ile yapılan bir çalışmada 11p15.5'le güçlü bağlantının gösterilmesi çok önemli olarak kabul edilmiştir.²² Bu popülasyonda akraba evlilikleri ve bilineer kalıtım nedeniyle tek bir otozomal dominant genin bu pedigrîlerde rol oynadığını kabul etmek güçtür. Bu bağlantı daha sonra aynı araştırmacılar tarafından yadsınmıştır. Yine bu bölge ile ilgili bazı replikasyon çalışmaları pozitif ilişki göstermiştir, bu nedenle hala 11p15.5 aday lokuslardan biridir.²⁰

Parametrik bağlantı analizleri tek majör gen tahminine dayanmaktadır ve bipolar bozukluğun incelenmesinde faydalı değildir. Bu sorunu çözmek için, 1990'ların ortalarından itibaren özgün bir kalıtım şeklinin öngörülmediği nonparametrik bağlantı analizleri kullanılmaya başlanmıştır. Son dönemlerdeki bağlantı çalışmalarında hem parametrik, hem de nonparametrik analizler kullanılmaktadır.

Bu güne kadar yapılan bağlantı çalışmaları, bipolar

bozuklukla ilgili olarak çeşitli kromozomal bölgeleri işaret etmektedir.⁵

Kromozom 4p bölgesi geniş bir İskoç pedigrîsinde araştırılmış, 4p DNA belirteçleri ile bağlantı a2C adrenerjik ve D5 dopaminerjik reseptör genleri yakınında gösterilmiş ve D5 reseptör geninde mutasyon bulunamamıştır. 4p16 bölgesi bipolar bozukluğa eğilim bölgesi olarak doğrulanmış^{23,25} ve daha sonra diğer çalışmalarda da işaret edilmiştir.^{5,24,26} Kromozom 4 üzerinde yerleşmiş aday genler (DRD5 ve ADRA2C) ile yapılan bağlantı çalışmaları her iki bölge için de pozitif sonuçlar vermiştir. Kromozom 4 üzerindeki her hangi bir bölge ile bağlantı NIMH'in çalışmasında gösterilememiştir. Hem 4p, hem de 4q üzerindeki bazı bölgelerdeki belirteçler için allel sıklığında artış bulunmuştur.¹⁵

Kromozom 12 üzerindeki bölgeye ait kanıt, Fransız orijinli Kanada'da bir toplulukta ve 2 Fransız ailede gösterilmiştir.^{24,27} İlginç olarak, Kanada'da aileler diğer kromozomal bölgelerle de bağlantı göstermiştir ki, bu da genetik heterojeniteye işaret eder.⁵

Kromozom 18 üzerinde bir çok bölge işaret edilmiştir.^{5,28} Yüz elli altı kişiyi kapsayan, 22 ailelik bir çalışmada 18p11 bölgesi ile olası bağlantıya işaret edilmiştir.¹⁵ Özellikle 18p ve 18q üzerinde birer bölge duygulanım bozuklukları ile ciddi ilişkisi yönünden tartışılmıştır.^{5,29,30} Kromozom 18'in perisentromerik bölgesinde bipolar bozukluk için iki aday gen saptanmıştır (kortiko-tropin reseptör geni ve GTP bağlayıcı protein a subüniti).¹³ Yirmi sekiz çekirdek aile ile yapılan çalışmalarda, 18p11.22-p11.21 ile bağlantıya dair kanıtlar bulunmuştur.¹⁵ Kromozom 18'in perisentromerik bölgesi ile bağlantı, 3 geniş Old Order Amish ailesinde ve 2 Belçika pedigrîsinde dışlanmıştır. Bir kortikotropin reseptör geni olan RED 1'de bu kromozom üzerinde kodlanmıştır.¹⁵ Aynı bölge şizofreni ile de ilişkilendirilmiştir.^{5,25,28,31}

Kromozom 5, kromozom 10 ve kromozom 13 ile bipolar bozukluk arasında bağlantı bildiren çalışmalar da vardır.^{15,32,33}

Kromozom 11 afektif bozukluklarda baştanbaca araştırılmıştır. Çünkü bu kromozom katekolamin nörotransmisyonunda işe karışan bir çok aday geni içerir (TH-11p15, Tirozinaz-11q14-21, TPH-11p15, Dopamin reseptör genleri). Yapılan bağlantı çalış-

malarının sonuçları TH geninin bipolar bozuklukta işe karışan majör bir gen olmadığını göstermektedir. Yine D2 reseptör geni ile bağlantı bir seri çalışmada dışlanmıştır. DRD4 geni ile bağlantıya henüz tam olarak dışlanamamıştır.¹⁵

21q bölgesi ile bağlantı birçok çalışmada desteklenmiştir³⁴ ve en iyi belirlenmiş hassasiyet bölgelerinden biri olarak kabul edilmiştir. Ayrıca Trizomi 21 hastalarında maniye karşı azalmış hassasiyet bildirilmiştir.^{5,35}

En yüksek bağlantı puanlarını kromozom 22q13'de bildiren bir çalışmada, 3q27, 5p15, 10q, 13q35-q34 ve 21q21 ile de istatistiksel olarak anlamlı bağlantı sonuçları bulunmuştur. Bu çalışmada gösterilen 3 bölge (22q, 13q ve 10q) şizofreni ile de bağlantılı bulunmuş bölgelerdir.³⁶

Kromozom 22 bölgesi GRK 3 isimli aday geni içerir. GRK 3'ün beyin dopamin ve olası diğer nörotransmitterlere yanıtında önemli rol oynadığı tartışılmaktadır.³⁷ Bu genin psikotik manili hayvan modellerinde değişmiş gen ekspresyonu gösterdiği ve hastalık şiddetiyle orantılı olarak bipolar hastaların lenfoblastoid hücrelerinde düşük protein düzeyleri gösterdiği bildirilmiştir. Yine bu çalışmada GRK 3'de azalma olan hastalarda daha şiddetli hastalık formu olduğu (Bipolar I), GRK3'de azalma olmayanlarda daha hafif hastalık formu olduğu (Bipolar II) gözlenmiştir.³⁸ Velo-kardiyo-fasiyal sendrom kromozom 22q11 üzerinde yerleşmiştir. Hem şizofreni, hem de bipolar bozuklukla ilgili olarak bu kromozomla bağlantı bildirilmiştir. Velo-kardiyo-fasiyal sendromlu (VCFS) bireylerde kromozom 22'de küçük delesyonlar vardır ve bu kişilerin %30'unda psikoz görülür.⁵ Bu sendrom kalp, yüz ve ekstremit malformasyonlarını içerir.³⁹ VCFS ve bipolar bozukluk arasında doğrudan bir ilişki olduğu varsayımı ile tutarlı sonuçlar başka bir çalışmada da gösterilmiştir, ancak bu sonuçların hiçbirisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.⁴⁰

Bipolar bozukluk ve şizofrenide bağlantı çalışmaları 4 kromozomal bölgede hassas genlerle ilişkili kanıtlar göstermiştir: 10p12-14, 13q32, 18p11 ve 22q12-13. Önceki çalışmalar psikotik belirtilerin bazı bipolar ailelerde kümelenmesini göstermiştir. Her ailede 3'ten çok kişinin psikotik duyu durumu bozukluğu olduğu 10 ailelik bir çalışmada 13q31 ve 22q12 ile bağlantının kanıtları gösterilmiş, ancak 10p12-14 ve 18p11 ile gösterilememiştir.⁴¹

Bipolar bozukluk ve şizofrenide 13 hedef kromozomal bölgenin tarandığı bir çalışmada, bipolar bozukluk için en yüksek bağlantı sinyali 18q12'de bulunmuştur.⁴²

NIMH tarafından 10 sitede yapılan bir çalışmada en anlamlı bağlantı kromozom 17 üzerinde bulunmuştur. Bu çalışmada kromozom 6, kromozom 2p, kromozom 3q ve kromozom 8q ile de bağlantının kanıtları gösterilmiş, ancak daha önceki NIMH çalışmalarında gösterilen 16p, 20p ve önceki bazı diğer araştırmacıların çalışmalarında işaret ettikleri 13q, 22q ve kromozom 18'le bağlantı gösterilememiştir.¹

Geniş örneklemli tüm genom taraması yapılan bir çalışmada en anlamlı bağlantı skorları kromozom 16p13 üzerinde gösterilmiştir. Kromozom 20p12, 6q24, 10p12, 11p15 içinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar göstermişlerdir. Yine bu çalışmada 16p13 ve 9q21 kromozomları arasında etkileşim olduğu öne sürülmüştür.⁴³

Tüm genom bağlantı taramalarının bir metaanalizinde bipolar bozukluk için en güçlü bağlantı kanıtları kromozom 13q ve kromozom 22q üzerindeki hassasiyet bölgeleriyle bulunmuştur.⁴⁴

İlişkilendirme (asosiyasyon) çalışmaları

Kalıtım modeli bilinmeyen, genetik etkenlerin işe karıştığı kompleks hastalıklarda alternatif bir çalışma stratejisi olarak önerilir.¹⁵ Genetik ilişkilendirme çalışmaları bağlantı analizlerine yardımcı çalışmalardır. Tüm genom taramalarının aksine bu yöntem, aday gen ya da gen varyantlarının seçilmesine gereksinime duyan, temel olarak varsayım kaynaklı bir yaklaşımdır. En basit ve en çok kullanılan formu, olgu kontrol yaklaşımlarıdır. İlişkisi olmayan etkilenmiş ve etkilenmemiş bireylerde hipotez edilen duyarlı genin etkilenmiş grupta daha sık olup olmadığına bakılır. Patofizyolojisi hakkında çok az şey bilinen psikiyatrik hastalıklar için beyinde ifade edilen binlerce gen potansiyel adaydır.⁵

Olgu kontrol çalışmaları birçok tekrarlanmamış ilişkilendirme raporları ortaya çıkarmıştır. Toplumdaki karışıklıklar nedeniyle aile tabanlı ilişkilendirme çalışmaları geliştirilmiştir. Küçük etkili genlerin etkisini belirlemede en güçlü yöntem ikiz-TDT (Geçiş Dengesizlik Testi) çalışmalarıdır. İlişkilendirme çalışmalarının tüm genom taramasında da kullanılabilmesi öne sürülmüştür.⁵

Tablo 1. Bipolar bozuklukta bazı bağlantı çalışmalarının bulguları (Tsuang ve Taylor 2004)

Kromozomal bölge	Çalışma	Bozukluk tipi	LOD skoru
1q31	Nurnberg ve ark. 2001	Unipolar depresyon	5.12
1q31-q32	Deterra-Wadleigh ve ark. 1999	Bipolar bozukluk	2.67
4p16	Blackwood ve ark. 1996	Bipolar bozukluk	4.8
	Asherson ve ark. 1998	Unipolar bozukluk	1.12
9q	Wilson ve ark. 1989	Unipolar bozukluk	1.68
10q25-26	Cichon ve ark. 2001	Bipolar bozukluk	NPL=3.12
10p13	Maziade ve ark. 2001	Bipolar bozukluk	MOD=2.44
10p14	Farraud ve ark. 2000	Bipolar bozukluk	2.5
12q23-24	Craddock ve ark. 1994	Unipolar ve bipolar	2.1
	Arranz ve ark. 1995	Bipolar bozukluk	2.0
	Ewald ve ark. 1998	Bipolar bozukluk	3.4
13q32	Deterra-Wadleigh ve ark. 1999	Bipolar bozukluk	3.5
16p13	Ewald ve ark. 1995	Bipolar bozukluk	2.2
	Ewald ve ark. 1995	Bipolar bozukluk	2.52
18p11.2	Deterra-Wadleigh ve ark. 1999	Bipolar bozukluk	2.32
18q12	Maziade ve ark. 2001	Bipolar bozukluk	MOD=4.03
18q22	McInnes ve ark. 1996	Bipolar bozukluk	4.06
20p11.2-q11.2	Radhakrishna ve ark. 2001	Bipolar bozukluk	4.34
21q22	Straub ve ark. 1994	Bipolar bozukluk	3.4
	Smyth ve ark. 1997	Bipolar bozukluk	1.3
	Vallade ve ark. 1996	Bipolar bozukluk	1.2
	Maziade ve ark. 2001	Bipolar bozukluk	MOD=2.03
22q11-q13	Deterra-Wadleigh ve ark. 1999	Bipolar bozukluk	2.1
	Kelsoe ve ark. 2001	Bipolar bozukluk	3.8

Eğer aday genler belirlenmişse, ilişkilendirme çalışmaları en uygun yöntemdir. Bazı aday alleller hastalıkların biyolojisinin güncel anlayışı temelinde seçilmiştir. Bu nedenle serotonerjik ve monoaminerjik yollarla ilgili genler, bipolar bozuklukla ilişkilendirme için asıl hedef gibi düşünülmektedir.

Aday genler

Monoaminerjik sistemlerin bipolar bozukluğun patofizyolojisinde rol aldığı düşünülmesi nedeniyle, bu yolda bulunan birçok aday gen çalışılmıştır.²⁰

Yedi serotonin reseptörünün (5-HT1A, 5-HT1D, 5-HT1F, 5-HT2A, 5-HT2C, 5-HT6 ve 5-HT7) bipolar bozuklukla ilişkisi incelenmiş ve çoğu negatif bulunmuştur.^{45,46} Pozitif sonuçlarsa 5-HT2A,⁴⁷ 5HT2C^{48,49} ve 5HT6⁵⁰ için bildirilmiştir. Bu şekilde pozitif çalışmalar olmakla beraber, 5HT2A(23q14-21) ile ilgili 5, 5HT2C (Xq24) ve 5HT6 ile ilgili birer negatif çalışma da bildirilmiştir.²⁰

Birçok ilişkilendirme çalışmasında monoaminerjik genlerde çok sayıdaki polimorfizm, araştırılmış ve çoğunda işlevsel farklılık gözlenememiştir. Bipolar ailelerde serotonin taşıyıcı genin fonksiyonel varyantı (SERT) ile BP bozukluk ilişkisi bir bağlantı çalışmasıyla dışlanmıştır.^{51,52} Bu çalışmada, SERT geninin hastalığın varlığı ya da yokluğundan çok, antidepresan ilaçlara yanıt gibi diğer özelliklerde önemli bir rol oynayabileceği ileri sürülmüştür.⁵² Daha ilginç olarak serotonin taşıyıcı genin promoter bölgesindeki bir polimorfizmin psikotik özellikli majör depresyonda fluvoksamin tedavisine yanıtla ilişkisi bulunmuştur.¹⁵

Ekspresyonu düzenleyici 17q11-12'deki serotonin taşıyıcı genin promoter bölgesinde (5-HTTLPR) 44bp delesyon/insersiyon polimorfizminin anksiyete ile giden kişilik özellikleriyle ilişkisi bildirilmiştir.⁵³ Bir çalışmada serotonin taşıyıcı gen polimorfizmi "S" allel sıklığının erken başlangıç yaşı olanlarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir.⁵⁴ Serotonin taşıyıcı sistem ve bipolar bozuklukla ilgili çok sayıda çalışma yapılmış ve bunların 8'inde pozitif, 7'sinde negatif sonuç elde edilmiştir.²⁰ Bir metaanaliz "S" allelinin bipolar bozukluk için zayıf ancak önemli bir risk etkeni olduğunu öngörmektedir.⁵⁵ Ancak daha sağlam aile orijinli bir çalışmada ilişki gösterilememiştir.^{20,56}

5-HTTLPR polimorfizmi, mevsimsel tip dahil depresyonun alt tipleriyle de ilişkilendirilmiş, fakat izleyen iki çalışmada desteklenmemiştir. Ayrıca 5-HTTLPR polimorfizmi nörotisizm ve intihar davranışı ile de ilişkilendirilmiştir.⁵

Kolombiya'da yapılan bir ilişkilendirme çalışmasında bipolar bozukluk ve serotonin taşıyıcı geni "S" alleli ve "SS" homozigotu ile ilişki bulunamamış, ancak genç ve psikotik belirtiler gösteren olgularda daha yüksek "S" allel sıklığı olduğu gösterilmiştir. Bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da, daha önceki sonuçları destekler niteliktedir.⁵⁷

Serotonin taşıyıcı gen polimorfizminin Parkinson Hastalığına komorbid depresyonla ilişkisi olduğu

öne sürülmesine karşın,⁵⁸ son bir gözden geçirme yazısında serotonin taşıyıcı geninin bipolar bozukluğun etiolojisinde majör bir rolü olmadığı öne sürülmüştür. Ancak bu ön bulguların desteklenmesine gereksinim vardır.

Serotonin metabolizmasının hız kısıtlayıcı enzimi triptofan hidoksilaz geni kromozom 11p14-15.3 üzerinde yerleşiktir.^{10,11} A218C ve A779C gibi belirlenmiş 2 polimorfizmi vardır.³¹ İlk olarak A779C polimorfizmi ile intihar davranışı arasında ilişki bildirilmiştir.⁵⁹ Bu sonuç daha sonra yapılan çalışmalardan sadece bir tanesi ile desteklenirken, A218C polimorfizmi ve lityum tedavisine yanıt arasında bir ilişki olduğu öne sürülmüştür.⁶⁰ Çok merkezli geniş bir çalışmada, A218C polimorfizmi ile unipolar (UP) ve BP bozukluk arasında ilişki bulunamamış, ancak intihar öyküsü olan UP hasta alt gruplarında kısa alleller için homozigotluk anlamlı olarak daha az sıklıkta bulunmuştur.^{31,61} Bu belirteçin genetiği ile bipolar bozukluk arasında da anlamlı bir ilişki gösterilmişken, intihar davranışı ile ilişki bulunamamıştır.⁶² Daha sonra yapılan çalışmalarda bu genle bipolar bozukluk arasında ilişki bildirilmemiştir.²⁰

MAO-A enzimi mitokondri dış membranında yer alır ve monoamini metabolize eder. Bu enzimi kodlayan gen kromozom Xp11.23 üzerinde yerleşiktir ve bipolar bozuklukla çok sayıda ilişkilendirme çalışması yapılmıştır. İlk olarak, BP bozuklukla, kısıtlı parça uzunluk polimorfizmi arasında bir ilişki bildirilmiştir.⁶³ Bu sonuç, bir metaanalizle de desteklenmiştir.⁶⁴ Bu gen ilginç özelliktedir, çünkü bağlantısı olduğu düşünülen bir kromozomal bölgeye yerleşmiştir. Daha önceleri azalmış platelet MAO aktivitesi bipolar bozukluğun bir biyokimyasal belirteci olarak bildirilmiştir. Ancak daha sonraki çalışmalar bu sonucu desteklenmemiştir ve plateletlerde sadece MAO-B olduğu bildirilmiştir. Bu gendeki nonsens mutasyon X'e bağlı mental retardasyon ve saldırgan davranışla karakterize davranış bozukluğuna neden olmaktadır. MAO-A geninde intron 2'deki CA tekrar geninin bipolar bozuklukla anlamlı ilişkisi metaanalizlerle desteklenmiştir. Kadın bipolar hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha farklı MAO-A CA allel dağılımı olduğu gösterilmiştir.⁶⁵ Diğer yandan farklı bir transkripsiyonel aktiviteye neden olan promoter bölgesindeki VNTR polimorfizminin bipolar bozuklukla ilişkisi gösterilememiştir.²⁰ Son yapılan üç ilişkilendirme çalışması, kadınlarda

anamlı bir ilişkiye işaret ederken, erkeklerde bu ilişki gösterilememiştir.³¹

Affektif bozukluklarda kullanılan ilaçların dopamin-nerjik sistemi etkilediği bilinmektedir. Duygu durumu dengeleyicilerinden lityum dopamin döngüsünü azaltır, ayrıca mani ve psikotik depresyonda kullanılan antipsikotik ilaçların başlıca etki yeri de dopamin reseptörleridir. Depresif sendromun da Parkinson Hastalığı ile birlikte sık görüldüğü bilinmektedir. Motor retardasyonu olan depresyon hastalarında serebrospinal sıvıda dopamin metaboliti HVA'nın anormal düzeyleri de dopamin döngüsündeki azalmaya işaret eder. Bütün bu bilgiler ışığında dopamin reseptör ve taşıyıcı genleri bipolar bozukluk için uygun aday genlerdir.⁴

D2, D3 ve D4 reseptör ve taşıyıcı genleri araştırılmış ve DRD2, DRD3 ve DAT1 (dopamin taşıyıcı) gen polimorfizmi ile duygu durumu bozuklukları arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bununla birlikte majör depresyon ve dopamin D4 reseptör geni kısa alleli 48bp tekrar polimorfizmi arasında anlamlı bir birliktelik olduğu gözlenmiştir.⁴

11q22.2-22.3 üzerinde yerleşik D2 reseptör geninin bipolar ve unipolar bozuklukla ilgisi üzerine çok sayıda çalışma yapılmış, fakat bipolar bozuklukla ilişkili çoğu çalışma negatif sonuçlar vermiştir. Son yapılan 716 olguluk geniş bir örnekleme pozitif bir ilişki bildirilmiştir.

Birçok çalışmada D1 (5q35.1), D3 (3q13.3), D4 (11p15.5) ve D5 (4p15.3-16.1) reseptör genlerinin affektif bozukluklarda yerinin olmadığı bildirilmiştir.³¹

Tirozin hidroksilaz (TH) gen polimorfizmi de ilgi çekmektedir. Tirozin hidroksilaz enzimi katekolamin sentezinde hız kısıtlayıcıdır. Kromozom 11q15 üzerinde haritalanmıştır.⁴ Küçük bir olgu kontrol örnekleminde TH ile 2 RFLP allelleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiş ve bu ilgi uyandırmıştır.¹² Bir başka çalışmada da affektif bozukluklarla kromozom 11 üzerindeki DNA belirteçleri arasında bağlantı bildirilmiştir.⁶⁶ İzleyen diğer çalışmalar ve 547 hastalık bir metaanaliz, bipolar bozuklukla bir ilişkinin tutarlı sonuçlarını ortaya koyamamışlardır.^{12,67}

GABA nörotransmitter sistemi işlev bozukluğunun affektif bozuklukların etiolojisinde işe karışan diğer nörotransmitter sistemlerinde karışıklığa yol açabileceği düşüncesi ve affektif bozuklukların

nörobiyolojisinde işe karışan hipokampusda GABA-A reseptör yoğunluğu, GABA reseptör genlerinin de uygun aday genler olarak araştırılmasına neden olmuştur.³¹ MR spektroskopisi ile depresif hastalarda beyin GABA konsantrasyonunda büyük bir azalma⁶⁸ ve duygu durumu bozukluklarında serebrospinal sıvıda ve plazmada düşük GABA düzeylerinin olduğu bildirilmiştir.⁶⁹ Bipolar bozukluk ve GABRA 5 lokusunun 282 bp alleli ile bir ilişki olduğu³¹ ve GABA-A reseptörlerinin yerleştiği 5q33-35 bölgesi ile bağlantının kanıtları da bildirilmiştir.⁶⁸ Bipolar bozukluk oluşumu ile GABRA 3 (Xq28) polimorfizmi arasında özellikle kadınlarda anlamlı bir ilişki olduğu öne sürülmüş,^{31,70} ancak daha sonra yapılan bağlantı ve ilişkilendirme çalışmaları ile desteklenememiştir.⁴ Son yapılan bir çalışmada, Japon olgu kontrol popülasyonunda GABRA 1 geninin 13 polimorfizmi çalışılmış ve 17-C haplotipi ve duygu durumu bozuklukları arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir ve bu ilişki NIMH pedigrilerinde de doğrulanmıştır.⁷¹

Geniş bir ailede heteromerik GABA-A subünitini kodlayan 4p13-12'de yerleşik gen bölgesi ile ilişki dışlanmıştır.²²

COMT geni kromozom 22q11 üzerindedir. Bu enzim katekolaminlerin yıkımında ve hızlı döngü oluşumunda işe karışır. Yüz sekiz pozisyonunda bulunan val-met amino asit polimorfizmi enzimin yüksek ya da düşük aktiviteli olmasını belirler. Velo-kardiyo-fasiyal sendromu olan 20 kişi ile yapılan bir çalışmada düşük aktiviteli COMT alleli olanlarda hızlı döngülü duygu durumu bozukluğu olduğu ve düşük aktiviteli COMT polimorfizminin hızlı döngüyle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.⁷² Düşük aktivite alleli için homozigot olanlarda (COMT LL) yüksek aktivite alleli için homozigot olanlara (COMT HH) göre 3-4 kat daha düşük enzim aktivitesi olduğu gösterilmiş ve bipolar bozukluğun ultra-ultra hızlı döngüyle giden formunda COMT L allel sıklığında anlamlı bir artış olduğu öne sürülmüştür. Hızlı döngü oluşumunun kadınlarda daha sık gözleendiği bildirilmiş, ancak bunun COMT L alleli ile ilişkisinin olup olmadığı açık olarak gösterilememiştir.⁷³ Kendisi doğrudan bipolar bozuklukla ilişkili olmasa da, düşük aktiviteli COMT alleli yüksek sinaptik katekolamin konsantrasyonu ve hızlı döngülü bipolar bozuklukla ilişkilidir. Bu nedenle sürekli antidepresan kullanımı hızlı döngülü gidişin klinik ipucu olarak görülmektedir.²⁰

Nöradrenerjik sistemin parçalarından olan $\alpha 2A$ ve $\alpha 2C$ ile de hiçbir ilişki saptanamamıştır. Bu genlerin bipolar bozuklukta tedaviye yanıtla ilişkisi de incelenmiştir. Lityuma yanıtla serotonin taşıyıcı geni "5" alleli, dopamin D4 reseptörü ve triptofan hidroksilaz arasında ilişkili bulunmuştur. Serotonin taşıyıcı geni L/L allelinin olmamasıyla SSRI'lara negatif yanıt arasında da bir ilişki olduğu bildirilmiştir.²⁰

Bütün bu kapsamlı çalışmalar, serotonin taşıyıcı ve MAO-A dışındaki monoaminerjik nörotransmitter genlerin bipolar bozuklukla önemli bir ilişkisinin olmadığını göstermiştir. Ancak bipolar bozuklukla ilgili kromozomal genlerde bilinmeyen düzenleyici bölgelerin önemi henüz dışlanamamıştır. Bunlar 13q14.21'deki 5-HT2A reseptörü, Xq24'deki 5HT2C reseptörü, 10q21-24' deki 5HT7 reseptörü, 11p14-15.3'deki TPH, Xp11.23'deki MAO-A, 11p15.5'deki DR4 ve TH, 4p15.3-16.1'deki DRD5 ve 22q11.2'deki COMT'tur.²⁰

Aile temelli bir ilişkilendirme çalışmasında 76 aday gen çalışılmış ve BDNF'nin (beyin kaynaklı nörotrofik faktör) potansiyel bir yüksek risk alleli olduğu belirlenmiştir.⁷⁴ BDNF nörotrofik faktör ailesinin bir üyesidir. Bu ailede nörotrofik büyüme faktörü, nörotrofin-3 ve nörotrofin-4 de bulunur. BDNF'nin ilgilenilmesi gereken bir aday gen olduğunun göstergesi; farede bu genin kesintiye uğratılmasıyla duysal ganglion, hipokampus ve striatum gelişimini engellemesi ve tekrarlayan antidepresan uygulamalarının fare beyninde özellikle hipokampusda BDNF'yi artırmasıdır. EKT uygulaması frontal kortekste, lityum ve valproatin kronik kullanımı da serebral kortekste BDNF'yi artırır.⁷⁵ BDNF'nin hayvanlarda antidepresan etkinlik gösterdiği ve eksikliğin de antidepresanlarla düzeltildiği bildirilmiştir.⁷⁴ BDNF geni daha önceki çalışmalarda bipolar bozuklukla bağlantısının bildirildiği kromozom 11p13-14'de yerleşiktir. Bipolar bozuklukta iki BDNF gen polimorfizmi araştırılmış ve hiçbir bağlantı bulunamamıştır.⁷⁵

Somatostatin reseptör 5 geni (SSTR5) kromozom 16p13.3 üzerinde haritalanmıştır. Bu gen bipolar bozukluk için hem işlevsel, hem de pozisyonel bir aday gendir. Bu gen somatostatin hormonunun etkilerine aracılık eder. GH salınımını inhibe eder. Nörotransmisyonunda, glandüler sekresyonda, düz kas kasılmasında ve hücre proliferasyonunda majör bir rol oynar. Somatostatin salınımı dopaminle uyulur ve muhtemelen asetilkolinle de uyulurken

GABA ile inhibe edilir. SSTR5 geni ile bipolar bozukluk arasında ilişki olduğu bildirilmiştir, ancak bu hipotezin yeni çalışmalarla desteklenmesine gereksinim vardır.⁷⁶

Bipolar bozukluk olgularında sigara kullanımı normal popülasyondan daha sık görülür. Nikotinin merkezi etkilerine nikotinik asetilkolin reseptörleri aracılık eder. Bu gen kromozom 15q13-q14 üzerinde haritalanmıştır. Genetik haritalama çalışmaları, kromozom 15q14 ile bipolar bozukluk arasında bir ilişki olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu bağlamda A7 nikotinik asetilkolin reseptör subüni (CHRNA7) -2bp polimorfizmi ve bipolar bozukluk arasındaki ilişki araştırılmış ve orta düzey bir ilişki bulunmuştur. Ancak psikotik özelliklerle ya da hastalık başlangıç yaşıyla ilişki gösterilememiştir.⁷⁷

Günümüzde yukarıda söz edilen nörotransmitter yollarına ek olarak nöroproteksiye ve nörotrofi gibi daha yeni ve gelecek vaat eden, metabolik hipotezlerde işe karışan enzim ve reseptörlerin araştırılması da olasıdır. Örneğin substans P yolu ilgi çekicidir. Aslında bir substans P antagonisti yan etkilerinin sınırlılığı ile en az SSRI'lar kadar etkili bulunmuştur. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) geni substans P yıkımından sorumludur ve affektif bozukluklarda ilişkilendirme çalışmaları için iyi bir adaydır. Bu genle ilişkili beş ilişkilendirme çalışması yapılmış, ancak sadece bir tanesinde affektif bozukluklarla pozitif ilişki bulunmuştur. Fosfolipaz A2'yi kodlayan genler, nitrik oksit sentetaz (NOS) ve sigma 1 reseptör genleri araştırılmaya başlanmıştır, ancak bulgular benzer çalışmaların yokluğu nedeniyle tanımlayıcı değildir.³¹

İntrasellüler sinyal ileti sistemleri

Lityum, bipolar bozukluğun profilaksisinde ve tedavisinde kullanılır. İnositol monofosfatı (IMPA) inhibe ederek inositol 1 fosfatı (IMP) biriktirir ve sonuçta fosfotidil inositol yolağını duysızlaştırır. Bipolar bozukluğu olan hastaların plateletlerinde fosfotidil inositol yolağı ile ilişkili serotonin ve trombinle uyarılan Ca mobilizasyonu artmıştır. Bu sonuçlar postmortem beyinler, periferik kan hücreleri ve in vivo MRS bulguları ile birlikte bipolar bozukluğun patofizyolojisinde olası monoaminlerle ilişkili hücre içi ikinci mesajcı sistemin rolünü göstermektedir. Semptomatik tedavide kullanılan antidepresan ve antimanik,

ajanlar monoaminler üzerinden etki ederken proflekside kullanılan lityum hücre içi sinyal ileti sistemini etkilemektedir.²⁰

Kromozom 8q21'deki IMPA 1 ile bipolar bozukluk arasında ilişki saptanamamıştır. Diğer IMPaz, IMPA 2 daha umut vericidir, çünkü bipolar bozuklukla ilişkisi gösterilmiş olan kromozom 18p11.2 geni üzerinde haritalanmıştır. IMPA 2'deki sessiz bir polimorfizm ile bipolar bozukluk arasında zayıf bir ilişki bildirilmiştir ve yakınlarındaki diğer polimorfizmlerin de araştırılmasına gereksinim vardır.²⁰ Bir başka çalışmada, IMPA 1 polimorfizmi ile bipolar bozukluk arasında hastalığa yatkınlık ve lityum tedavisine yanıt açısından ilişki bulunamamış, ancak IMPA 2 varyantları ve bipolar bozukluk arasında ilişki gösterilmiştir.⁷⁸

Son zamanlarda bu yolaktaki bazı aday genler araştırılmış ve kromozom 20p13 üzerine yerleşmiş Gs protein a subünit ve 18p11'deki Golf protein a subünitte mutasyona rastlanmamıştır. Ancak 22q11'deki Gz protein a subünit ve fosfolipaz C γ 3 için zayıf ancak anlamlı ilişki saptanmıştır.²⁰

Kromozom 14q'da yerleşik AKT 1 geninin ürünü bir serin/treonin kinazdır ve protein kinaz B olarak da bilinir. Lityum tedavisi ile nöral hücrelerde AKT 1 gen ekspresyonu artar. AKT 1 fosfoinositid sinyal ileti sisteminin önemli bir aracıdır. Lityumun diğer hedef enzimlerinden glikojen sentez kinaz 3 β (GSK-3 β)'nin aktivitesini inhibe ederken, fosfoinositid 3 kinazın (PI3-K) aktivitesini arttırır. Araştırmacılar AKT 1 geni ve bipolar bozukluk arasındaki ilişkinin zayıf kanıtlarını göstermişlerdir.⁷⁹

Hücre içi sinyal ileti sistemleri ile ilgili çalışmalarından bir çıkarım yapabilmek için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

Pozisyonel Klonlama

Bipolar bozukluğun risk faktörü olarak kalıtsal hastalıkların yeni genlerinin belirlenmesi

Son zamanlarda pozisyonel klonlama yöntemi ile bipolar bozukluğa ve diğer bazı psikiyatrik bozukluklara sıkça eşlik eden iki gen saptanmıştır. Bunlar Wolfram sendromu ile ilişkili olan WFS1 geni ve Darier sendromu ile ilişkili olan kalsiyum (Ca)-ATPaz'ı kodlayan SERCA 2 genidir.²⁰

WFS1/Wolframin

Wolfram sendromu, diabetes mellitus, diabetes insipitus ve optik atrofi ile karakterize, otozomal resesif geçen bir sendromdur.^{20,80} 1998'de pozisyonel klonlamayla iki grup bu sendromu yapan patogenetik geni belirlemişlerdir. Nokta mutasyonlar, delesyon ve insersiyon gibi en az 40 tane mutasyon şekli vardır. İlginç olarak tüm mutasyonlar WFS1'in son ekzonu olan ekzon 8 üzerindedir.^{20,81} Bu gen tarafından kodlanan transmembranik proteinin fonksiyonu henüz bilinmemekle beraber, mitokondrial DNA (mtDNA) ile etkileşimi mitokondriyal hastalıklara benzeyen hastalık belirtilerinden sorumlu tutulur ve bu hastalıkta mtDNA'da multipl delesyon saptanmıştır. Psikiyatrik hastalıklar özellikle de depresyon bu sendromun sık rastlanan bileşenlerindedir. WFS 1/wolframin denilen bu gen bipolar hastalıkla ilişkisi daha önce gösterilmiş olan kromozom 4p16'da yerleşiktir.²⁰

Wolframin gen polimorfizminin affektif bozukluklarla ilişkisinin iki kanıtı vardır. İlki, 68 homozigot Wolfram sendromlu kişi ile çalışılmış ve bunların %60'ında psikiyatrik belirti, %25'inde intihar davranışı ya da hastaneye yatmaya neden olan şiddetli hastalık bulunmuştur.⁸² İkincisi, Wolfram sendromu taşıyıcılarında (heterozigot) depresyon, intihar davranışı ya da anksiyete belirtileri ile psikiyatrik hastaneye yatış oranı daha sık gözlenmiş ve taşıyıcıların normal popülasyondan 26 kat daha fazla hastaneye yatırıldıkları bildirilmiştir.^{80,82} WFS1 mutasyonları Wolfram sendromu olmayan bipolar hastalarda da araştırılmıştır. Üç yüz on iki bipolar hastada bu genin A1832G polimorfizmi çalışılmış ve ilişki bulunamamıştır.^{81,83} Diğer bir çalışmada önceki bilinen mutasyonlarla bipolar bozukluk arasında ilişki bulunamamış, ancak daha çok affektif bozukluklarla ilişkili olan yeni bir mutasyon (Ala 559Thr) saptanmıştır.^{20,80} Kromozom 4p ile bağlantılı beş bipolar ailenin probandlarında kodlanmış tüm bölgeler izlenmiş, 2 missens mutasyon (1333V ve H611R) içeren altı mutasyon/polimorfizm gösterilmiştir.^{81,84} WFS1 ile ilişkili pek çok varyant saptanmış olduğundan genetik ilişkilendirme çalışmaları kolay değildir.²⁰ WFS1'in endoplazmik retikulumda yerleşmiş olduğu bildirilmiştir.⁸¹

Kalsiyum(Ca) ATPaz

Darrier sendromu anormal keratinizasyon, akantoz ve sıklıkla mental bozukluklarla birlikte giden

otozomal dominant geçişli bir sendromdur. Darrier sendromu ile birlikte giden bir bipolar bozukluk ailesi bildirilmiştir.²⁰ Bu sendrom için patognomonik gen 12q23-24.1'de ATP2A2'de tanımlanmış olup, bu gen CaATPaz'ı kodlayan SERCA2 genidir. Deri ve beyin dokusu ortak ektodermal embriyonik kökeni paylaşırlar. Bu bulgular klinik, genetik ve işlevsel çalışmalarla desteklenmiştir.⁸⁵ Bu gen de bir sarko(endo)plazmik retikulum (ER) gen kodudur. Üstelik ER stres proteinleri, bir duygu durumu düzenleyici olan valproat tedavisinden sonra değişirler. Bu bulgular ER'un bipolar bozukluktaki olası patofizyolojik rolüne işaret eder.⁸¹

On dokuz probandda 17 farklı mutasyon vardır. Mental belirtisi olmayanlarda mutasyon genin herhangi bir bölgesinde olabilirken, ilginç olarak nöropsikiyatrik belirtiler gösteren 17 probandın 10'unda mutasyon ekzon 13-19'dadır. Bipolar bozuklukta bozulmuş intrasellüler kalsiyum yanıtı olduğu düşünüldüğünden, bu mutasyonun beyin ve ciltte pleotropik etkilere sahip olduğu öne sürülmüştür.

12q23-24.1 bölgesinde bozuklukla giden bipolar bozukluğu olan ailelerdeki 15 probandda bu gendeki mutasyonlar araştırılmış ve 6 adet mutasyon saptanmasına karşın, bipolar bozukluğa hassasiyet oluşumunda ATP2A2'nin haplotip sıklığı ile ilgili kanıt gösterilememiştir.⁸⁵ Daha geniş bir bipolar bozukluk serisinde bu mutasyonlarla da ilişki gösterilememiştir.²⁰

Spesifik Transmisyon Yönteminin Kullanıldığı Analizler

Trinükleotid tekrar genişlemesi

Bazı çalışmalar bipolar bozukluk pedigrilerindeki yeni jenerasyonlarda hastalık yaşının daha erken olduğunu düşündürmektedir. Beklenti (antisipasyon) olarak tanımlanan bu fenomen trinükleotid tekrar genişlemesinde oluşur.²⁰ Bu fenomen bir grup nörodejeneratif hastalıkta da bulunur (Huntington Hastalığı, frajil X, myotonik distrofi) ve bu bozukluklardan bazıları duygu durumu bozukluklarına benzer belirtiler verir.⁵ Tekrar genişlemesi belirleme yöntemi (RED) kullanılarak genişlemiş CAG/CTG allelleri bipolar bozukluk olgularında gösterilmiş ve CAG tekrarlarının anlamlı düzeyde genişlemiş olduğu saptanmıştır. İsviçre'li ve Belçika'lı bipolar hastalarla yapılan bir çalışma, bipolar bozukluğun şiddetiyle CAG tekrarlarının sayısı arasındaki ilişkiyi vurgular. Bu

çalışma daha sonra yapılan başka bir çalışma ile desteklenmiştir.³² Yirmi dokuz bipolar ailede RED yöntemini kullanarak izleyen jenerasyonlar arasında CAG tekrarları arasında büyüklük farkının olup olmadığı araştırılmış, birinci ve ikinci jenerasyonlar arasında CAG tekrar uzunlukları arasında anlamlı bir artış olmaksızın, hastalığın başlangıç yaşı ve epizot sıklığı yönünden anlamlı bir fark gözlenmiştir. Yine bu çalışmada, maternal kalıtım ve daha şiddetli bir fenotip varlığında jenerasyonlar arasında ortalama CAG tekrar boyutlarında anlamlı bir artış gözlenirken, bu paternal kalıtımla gösterilememiştir.⁸⁶ Bu olgularda lenfositik hücre kültürlerinde olması beklenen poliglutamin traktin olmadığı saptanmıştır. Bipolar bozuklukta belirlenen genişlemiş alleler; CTG18.1 (18q21.1), ERDA1 (17q21.3)'dir. ERDA1 ya da CTG18.1 tekrar büyüklükleri ve bipolar bozukluk arasında ilişki aynı araştırmacılar tarafından iki çalışmada araştırılmış ancak ilişki bulunamamıştır.^{87,88} Başlangıçta CTG 18.1'in bipolar bozuklukta önemli oranda genişlediği düşünülmüş ancak daha sonra bunun normal insanda da gözlemlendiği bildirilmiştir.²⁰ Başka bir çalışmada, 5 poliglutamin dizisi için aday gen kodları araştırılmış ve bipolar bozukluk patogenezinde bu bölgelerden hiçbirinin majör bir rolünün olduğuna ilişkin kanıt bulunamamıştır. Ancak bu çalışma, bu hipotezi dışlamak için yetersizdir.⁸⁹ Son bir çalışmada CAG/CTG tekrar genişliğinin bipolar bozukluk ve şizofreni ile ilişkisi araştırılmış, bipolar hastalarda CAG/CTG tekrar genişlemesi %30 olarak bildirilmiş, ancak bu oranın bipolar bozuklukla ilişkilendirilebilmesi için yetersiz olduğu öne sürülmüştür.⁹⁰ Yine ERDA1 ve CTG18.1'in mevsimsel duygu durumu bozuklukları ile ilişkisi araştırılmış ve ilişki bulunamamıştır, ancak bu çalışmanın gücü bunu dışlamak için yetersizdir.⁵

Duygu durumu bozukluğu olan 26 Japon ailede beklenti ve basımlama (imprinting) fenomeni araştırılmış, 24 ailede hastalık başlangıç yaşı çocuklarda ebeveynlerinden anlamlı olarak daha düşük (ortalama 19 yaş daha erken) bulunurken, bir ailede kızlarda hastalık başlangıç yaşı annelerinden daha ileri, bir ailede de baba ve oğlunda hastalık başlangıç yaşları eşit olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar daha önce yapılan çalışmaların sonuçları ile tutarlı bulunmuştur. Bu çalışmada, maternal ya da paternal transmisyonlarla hastalık başlangıç yaşı arasında bir fark ve ardışık jenerasyonlar arasında hastalık şiddetinde bir artış bulunamamıştır.⁹¹

Kaynak ebeveyn etkisi (Parent of origin etkisi)

Bipolar bozukluk olgularının etkilenmiş babadan çok anneye ve etkilenmiş baba yakınlarından çok anne yakınlarına sahip olduğu bildirilmiştir.^{20,92} Nonmendeliyen, cinsiyetle ilişkili olan bu paterne kaynak ebeveyn etkisi (parent of origin) denir. Cinsiyete bağlı kalıtım modunu açıklayabilmek için öne sürülen bir diğer model genomik imprintingdir⁹³ ve bunun mitokondriyal kalıtımla ilgili olabileceği öne sürülmüştür. İleri derecede etkilenmiş otuz bir ailede yapılan çalışmada, anneden kalıtımın babadan geçişe göre daha sık olduğu (pedigrilerden 7'sinde kalıtım tamamen maternal) bulunmuş ve annenin akrabalarında daha yüksek oranda hastalık gösterilmiştir.^{20,53} Bu durumda DNA metilasyonu ile olan genomik imprinting rolü olabilir ve 18p11 ile bağlantının sadece paternal kalıtmalı pedigrilerde olması genomik imprinting rolüne işaret eder. Bu bölgelerdeki imprinting araştırılması bipolar bozukluk için umut verici olabilir. Bazı nörogörüntüleme verileri bipolar bozuklukta mitokondriyal işlev bozukluğuna işaret eder.⁹⁴ Daha önce belirtildiği gibi, Wolfram sendromunun duyu durumu bozuklukları ile ilişkisi ve MAO-A ve bipolar bozukluk ilişkisi de mitokondriyal işlev bozukluğu hipotezi ile ilişkilidir. Çünkü MAO-A ile monoaminlerin metabolize edilmesi sonucunda ortaya çıkan H₂O₂ mitokondriyal hasara neden olur.^{20,95} mtDNA'daki multipl delesyonların neden olduğu iki durum vardır: Otozomal dominant kronik progresif eksternal oftalmopati (CPEO) ve Pearson Hastalığı. Bu hastalıklarla komorbid çok sayıda affektif bozukluk olguları bildirilmiştir.⁹³ CPEO olan ailede 19 yaşında başlayan retarde depresyon ve 52 yaşında ortaya çıkan CPEO vardır. Bunlarda 60 yaşında yapılan otopside frontal korteks ve bazal gangliyonlarda mtDNA'ların %40'ında multipl delesyonlar saptanmıştır.²⁰ Postmortem beyinlerde mtDNA 4977 bp delesyonları belirlenmiş ve delesyonun bipolar bozuklukta önemli oranda arttığı bildirilmiştir. Ancak delesyon en fazla %0.6 oranında bulunmuş ve bu enerji metabolizmasını bozmak için yeterli değildir.^{20,96}

Bipolar bozuklukta mitokondriyal DNA polimorfizminin araştırıldığı bir çalışmada, 14'ü daha önce bildirilmiş 28 polimorfizm bulunmuştur. Özellikle A10398G polimorfizmi ile 5178 ve 10398 polimorfizmlerinin CA haplotipi de bipolar bozuklukla ilişkili bulunmuştur.⁹⁷

Yirmi beş bipolar bozukluk olgusunda tüm mito-

kondriyal genomun dizilendiği bir çalışmada, bipolar bozukluk ve kontrol grubunda tüm olası mtDNA haplotip çift karşılaştırmalarını yaparak mitokondriyal genetik uzaklıkları belirlenmiştir. Bipolar bozukluk grubunda kontrol grubuna göre daha az yakın ilişkili haplotipler bulunmuştur. Bu da bipolar bozuklukta bazı özel haplotiplerin seçildiğini düşündürür. Ancak hangi haplotipin yatkınlığa neden olduğu belirgin değildir.⁹⁸

Bu bulgular doğrultusunda yapılan bir çalışmada, bipolar bozukluğu olan çocukların anne ve babaları arasında hastalık sıklığı açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Yine anne ve babanın akrabaları arasında da bir sıklık farkı gösterilememiştir. Ancak bipolar bozukluğu olan babaların çocuklarında bipolar bozukluk oranı hastalığa sahip annelerin çocuklarına göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar olası paternal bir kalıtım modunu akla getirir.⁹³

SONUÇ

Bipolar bozukluğun oluşumunda olasılıkla birden çok mutasyona uğramış gen ve bu genlerin çevresel etkenlerle etkileşimi rol oynamaktadır. Bir hastalık geni taşıyan ancak fenotipik olarak hastalık belirtileri göstermeyen kişilerin varlığı bilinmektedir. Ayrıca bipolar bozukluğun biyolojik temelleri ve bu hastalıkta etkinliği bilinen ilaçların etki mekanizması konusunda bilgilerin eksikliği de bu genlerin belirlenmesi konusunda güçlükler neden olmaktadır.

Günümüzde genetik teknoloji, bipolar bozuklukta genetik araştırmalar açısından oldukça iyi bir yere sahiptir. Tüm genom bağlantı çalışmaları henüz tamamlanmıştır. Bundan sonraki adım bağlantı çalışmalarından elde edilen hassasiyet bölgelerinin çevresindeki hastalıkla ilgili genlerin bulunması olmalıdır. Aynı anda 10000'den çok gen eksprese edebilen DNA mikroarray teknolojisi bipolar bozuklukta aday genlerin saptanmasında yardımcı olacaktır. Genetik teknolojideki bu hızlı ilerlemeler sayesinde belki de yakın bir gelecekte bipolar bozuklukta genetik etkenlerin etkileri ve bu duruma çevresel etkenlerin katkısı kesin olarak söylenebilecektir. Bu sayede hastalık oluşumunun önüne geçmek ya da kesin tedavi yöntemlerini bulmak mümkün olacaktır. Bu güne kadar yapılan çalışmalar, bipolar bozukluğun poligenik, multifaktöriyel, heterojen bir hastalık grubu olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Dick DM, Foroud T, Flury L, Bowman ES, Miller MJ, Rau NL. Genomewide linkage analyses of bipolar disorder: A new sample of 250 pedigrees from the National Institute of Mental Health Genetics Initiative. *Am J Hum Genet* 2003; 73:107-114.
2. Niculescu AB, Kelsoe JR. Finding genes for bipolar disorder in the functional genomics era: From convergent functional genomics to phenomics and back. *CNS Spectrums* 2002; 7:215-226.
3. Merikangas K, Yu K. Genetic epidemiology of bipolar disorder. *Clin Neurosci Res* 2002; 2:127-141.
4. Bloch S, Chodoff P, Stephen G, Kalidindi S, McGuffin P. The genetics of affective disorders: present and future. *Psychiatric Ethics* 1999; Chapter 24:481-501.
5. Johansson C, Jansson M, Linner L, Yuan Q, Pedersen N L, Blackwood D. Genetics of affective disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11:385-394.
6. McGuffin P, Katz E. The genetics of depression and manic-depressive disorder. *Br J Psychiatry* 1989; 155:294-304.
7. Rice J, Reich T, Andreasen NC, Endicott J, Van Eerdewegh M, Fishman R ve ark. The familial transmission of bipolar illness. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44:441-447.
8. Gershon ES, Hamovit J, Guroff JJ, Dibble E, Leckman JF, Sceery W ve ark. A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar and normal control probands. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39:1157-1161.
9. Somanath CP, Jain S, Reddy J. A family study of early-onset bipolar I disorder. *J Affect Disord* 2002; 70:91-94.
10. Craddock N, Jones I. Genetics of bipolar disorder. *J Med Genet* 1999; 36:585-594.
11. Taner E, Yüksel N. Affektif bozuklukların genetiği. *Klinik Psikiyatri* 1998; 1:5-12.
12. McGuffin P, Owen MJ, Gottesman II, Jones I, Kent I, Craddock N. Genetics of affective disorders. *Psychiatric Genet Genom* 2000; 9:211-217.
13. Mendlewicz J, Riner JD. Adoption study supporting genetic transmission in manic-depressive illness. *Nature* 1977; 268:327-329.
14. Wender PH, Kety SS, Rosenthal D, Schlusinger F, Ortman J, Lunde I. Psychiatric disorders in the biological and adoptive families of adopted individuals with affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43:923-929.
15. Souery D, Rivelli S K, Mendlewicz J. Molecular genetic and family studies in affective disorders: State of the art. *J Affect Disord* 2001; 62:45-55.
16. Mendlewicz J, Fleiss JL, Fieve RR. Evidence for X linkage in the transmission of manic-depressive illness. *JAMA* 1972; 222:1624.
17. Lucotte G, Landoulski A. Manic depressive illness is linked to factor IX in a French pedigree. *Ann Genet* 1992; 35:93-95.
18. Baron M, Risch N, Hamburger R, Mandel B, Kushner S, Newman M ve ark. Genetic linkage between X-chromosome markers and bipolar affective illness. *Nature* 1987; 326:289-292.
19. Baron M, Freimer NF, Risch N, Lerer B, Alexander JR, Straub RE ve ark. Diminished support for linkage between manic-depressive illness and X-chromosome markers in three Israeli pedigrees. *Nat Genet* 1993; 3:49-55.
20. Kato T. Molecular genetics of bipolar disorder. *Neurosci Res* 2001; 40:105-113.
21. Pekkarinen P, Terwilliger J, Bredbacka PE, Lonnqvist HM, Peltonen L. Evidence of a predisposing locus to bipolar disorder on Xq24-27.1 in an extended Finnish pedigree. *Genome Res* 1995; 5:105-115.
22. England JA, Gerhard DS, Pauls DL, Sussex JN, Kidd KK, Allen CR ve ark. Bipolar affective disorders linked to DNA markers on chromosome 11. *Nature* 1987; 325:783-787.
23. Blackwood D, He L, Morris S W, McLean A, Whitton C, Thomson M. A locus for bipolar affective disorder on chromosome 4p. *Nat Genet* 1996; 12:427-430.
24. Evald H, Degn B, Mors B, Kruse TA. Significant linkage between bipolar affective disorder and chromosome 12q24. *Psychiatric Genet* 1998; 8:131-140.
25. Brittany WH. Molecular linkage studies of bipolar disorders. *Bipolar Disord* 2001; 3:276-283.
26. Asherson P, Mant R, Williams N, Cardno A, Jones L, Murphy K ve ark. A study of chromosome 4p markers and dopamine D5 receptor gene in schizophrenia and bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 1998; 3:310-320.
27. Morissette J, Villeneuve A, Bordeleau L, Rochette D, Laberge C, Gagne B ve ark. Genome-wide search for linkage of bipolar affective disorders in a very large pedigree derived from a homogeneous population in Quebec points to a locus of major effect on chromosome 12q23-q24. *Am J Med Genet* 1999; 88:567-587.

28. Berrettini WH. The search for susceptibility genes in bipolar disorder. D Pfaff (ed): *Genetic Influences on Neural and Behavioral Functions'da*, Boca Raton, FL: CRC Press, 2000, s.31-47.
29. Berrettini WH, Ferraro TN, Goldin LR, Weeks DE, Detera-Wadleigh S, Nurnberger JI ve ark. Chromosome 18 DNA markers and manic-depressive illness: Evidence for a susceptibility gene. *Proc Natl Acad Sci* 1994; 91:5918-5921.
30. Stine OC, Xu J, Koskela R, McMahon FJ, Gschwen M, Fridle C, Clark CD ve ark. Evidence for linkage of bipolar disorder to chromosome 18 with a parent of origin effect. *Am J Hum Genet* 1995; 57:1384-1394.
31. Schwab SG, Hallmayer J, Lerer B, Albus M, Borrmann M, Honig S ve ark. Support for a chromosome 18p locus conferring susceptibility to functional psychoses in families with schizophrenia, by association and linkage analysis. *Am J Hum Genet* 1998; 63:1139-1152.
32. Oswald P, Souery D, Mendlewicz J. Molecular genetics of bipolar disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2003; 16:63-70.
33. Shaw SH, Mroczkowski-Parker Z, Alexander M, Remick RA, Sadovnick AD, McElroy SL ve ark. Linkage of a bipolar disorder susceptibility locus to human chromosome 13q32 in a new pedigree series. *Mol Psychiatry* 2003; 8:558-564.
34. Detera-Wadleigh SD, Badner JA, Goldin LR, Berrettini WH, Sanders AR, Rollins DY ve ark. Affected-sib-pair analyses reveal support of prior evidence for a susceptibility locus for bipolar disorder, on 21q. *Am J Hum Genet* 1996; 58:1279-1285.
35. Craddock N, Owen M: Is there an inverse relationship between Down's syndrome and bipolar affective disorder? Literature review and genetic implications. *J Intellect Disabil Res* 1994; 38:613-620.
36. Kelsoe JR, Spence MA, Loetscher E, Foguet M, Sadovnick AD, Remick RA ve ark. Genome survey indicates a possible susceptibility locus for bipolar disorder on chromosome 22. *PNAS* 2001; 98:585-590.
37. Barrett TB, Hauger RL, Kennedy JL, Sadovnick AD, Remick RA, Keck PE ve ark. Evidence that a single nucleotide polymorphism in the promoter of the G protein receptor kinase 3 gene is associated with bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2003; 8:546-557.
38. Niculescu AB, Segal DS, Kuczenski R, Barrett T, Hauger RI, Kelsoe JR. Identifying a series of candidate genes for mania and psychosis: a convergent functional genomics approach. *Physiol Genomics* 2001; 4:83-91.
39. Tsuang MT, Taylor L, Faraone SV. An overview of psychotic mood disorders. *J Psychiatry Res* 2004; (baskıda).
40. Lachman HM, Kelsoe JR, Remick RA, Sadovnick AD, Rapaport MH, Lin M ve ark. Linkage studies suggest a possible locus for bipolar disorder near the Velo-Cardio-Facial syndrome region on chromosome 22. *Am J Med Genet (Neuropsychiatric genetics)* 1997; 74:121-128.
41. Potash JB, Zandi PP, Willour VL, Lan TH, Huo Y, Avramopoulos D ve ark. Suggestive linkage to chromosomal regions 13q31 and 22q12 in families with psychotic bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2003; 160:680-686.
42. Mazziade M, Roy MA, Rouillard E, Bissonnette L, Fournier JP, Roy A ve ark. A search for specific and common susceptibility loci for schizophrenia and bipolar disorder: A linkage study in 13 target chromosomes. *Mol Psychiatry* 2001; 6:684-693.
43. McInnis MG, Dick DM, Willour VL, Avramopoulos DA, MacKinnon DF, Simpson SG ve ark. Genome-wide scan and conditional analysis in bipolar disorder: Evidence for genomic interaction in the National Institute of Mental Health Genetics initiative bipolar pedigrees. *Biol Psychiatry* 2003; 54:1265-1273.
44. Badner JA, Gershon ES. Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002; 7:405-441.
45. Shimron-Abarbanell D, Harms H, Erdmann J, Albus M, Maier W, Rietschel M ve ark. Systematic Screening for mutations in the human serotonin 1F receptor gene in patients with bipolar affective disorder and schizophrenia. *Am J Med Genet* 1996; 67:225-228.
46. Hong CJ, Tsai SJ, Cheng CY, Liao WY, Song HL, Lai HC. Association analysis of the 5-HT(6) receptor polymorphism (C267T) in mood disorders. *Am J Med Genet* 1999; 88:601-602.
47. Vincent JB, Masellis M, Lawrence J, Choi V, Gurling H, Phil M ve ark. Genetic association analysis of serotonin system genes in bipolar affective disorder. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1.
48. Gutierrez B, Fananas L, Arranz MJ, Valles V, Guillamat R, van Os J ve ark. Allelic association analysis of the 5-HT2C receptor gene in bipolar affective disorder. *Neuroscience Letters* 1996; 212:65-67.
49. Oruc L, Verheyen GR, Furac I, Jakovljevic M, Ivezic S, Racymackers P ve ark. Association analysis of the 5-HT2C receptor and 5-HT transporter genes in bipolar disorder. *Am J Med Genet* 1997; 74:504-506.

50. Vogt IR, Shimron Abarbanel D, Neidt H, Erdmann J, Cichon S, Schulze TG ve ark. Investigation of the human serotonin 6 (5-HT₆) receptor gene in bipolar affective disorder and schizophrenia. *Am J Med Genet* 2000; 96:217-221.
51. Gutierrez B, Arranz MJ, Collier DA, Valles V, Guillamot R, Bertranpetit J ve ark. Serotonin transporter gene and risk for bipolar affective disorder: An association study in a Spanish population. *Biol Psychiatry* 1998; 43:843-847.
52. Ewald H, Flint T, Degn B, Mors O, Kruse TA. A functional variant of the serotonin transporter gene in families with bipolar affective disorder. *J Affect Disord* 1998; 48:135-144.
53. Lesch KP, Mossner R. Genetically driven variation in serotonin uptake: is there a link to affective spectrum, neurodevelopmental and neurodegenerative disorders? *Biol Psychiatry* 1998; 44:179-192.
54. Bellivier F, Leroux M, Henry C, Rayah F, Rouillon F, Laplanche JL ve ark. Serotonin transporter gene polymorphism influences age at onset in patients with bipolar affective disorder. *Neuroscience Letters* 2002; 334:17-20.
55. Potash JB, DePaulo JR: Searching high and low, a review of the genetics of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2000; 2:8-26.
56. Kirov G, Rees M, Jones I, MacCandless F, Owen MJ, Craddock N. Bipolar disorder and the serotonin transporter gene: a family based association study. *Psychol Med* 1999; 29:1249-1254.
57. Ospina-Duque J, Duque C, Carvajal-Carmona L, Ortiz-Barrientos D, Soto I, Pineda N ve ark. An association study of bipolar mood disorder (type) with the 5-HTTLPR serotonin transporter polymorphism in a human population isolate from Colombia. *Neuroscience Letters* 2000; 292:199-202.
58. Mossner R, Henneberg A, Schmitt A, Syagailo YV, Grassle M, Hennig T ve ark. Allelic variation of serotonin transporter expression is associated with depression in Parkinson's disease. *Mol Psychiatry* 2001; 6:350-352.
59. Nielsen DA, Goldman D, Virkkunen M, Tokola R, Rawlings R, Linnoila R ve ark. Suicidality and 5 hydroxyindolacetic acid concentration association with a tryptophan hydroxylase polymorphism. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:34-38.
60. Serretti A, Lilli R, Lorenzi C, Gasperini M, Smeraldi E. Tryptophan hydroxylase and response to lithium in mood disorders. *Psychiatr Res* 1999; 33:371-377.
61. Souery D, Van Gestel S, Masat I, Blairy S, Adolfsson R, Blackwood D ve ark. Tryptophan hydroxylase polymorphism and suicidality in unipolar and bipolar affective disorders: A multicenter association study. *Biol Psychiatry* 2001; 49:405-409.
62. Bellivier F, Leboyer M, Courted P, Buresi C, Beaufils B, Samolyk D ve ark. Association between the tryptophan hydroxylase gene and manic-depressive illness. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:33-37.
63. Lim, LCC, Powell J, Sham P, Castle D, Hunt N, Murray R ve ark. Evidence for a genetic association between alleles of monoamine oxidase A gene and bipolar affective disorder. *Am J Med Genet* 1995; 60:325-331.
64. Rubinsztein DC, Leggo J, Goodburn S, Walsh C, Jain S, Paykel ES ve ark. Genetic association between monoamine oxidase A microsatellite and RFLP alleles and bipolar affective disorder: analysis and meta-analysis. *Hum Mol Genet* 1996; 5:779-782.
65. Preisig M, Bellivier F, Fenton BT, Baud P, Berney A ve ark. Association between bipolar disorder and monoamine oxidase A gene polymorphisms: Results of multicenter study. *Am J Psychiatry* 2000; 157:6.
66. Egeland JA, Gerhard DS, Pauls DL, Sussex JN, Kidd KK, Allen CR ve ark. Bipolar affective disorders linked to DNA markers on chromosome 11. *Nature* 1987; 325:783-787.
67. Turecki G, Rouleau GA, Mari J, Joobers R, Morgan K. Lack of association between bipolar disorder and tyrosine hydroxylase; a meta-analysis. *Am J Med Genet* 1997; 74:348-352.
68. Yamada K, Watanabe A, Iwayama-Shigeno Y, Yoshikama T. Evidence of association between gamma-aminobutyric acid type A receptor genes located on 5q34 and female patients with mood disorders. *Neuroscience Letters* 2003; 349:9-12.
69. Berrettini WH, Nurnberg Jr JI, Hare TA, Simmons-Alling ES, Gershon ES, Post RM. Reduced plasma and CSF gamma-aminobutyric acid in affective illness: Effect of lithium carbonate. *Biol Psychiatry* 1983; 18:185-194.
70. Massat I, Souery D, Del-Favero J, Oruc L, Noethen MM, Blackwood D ve ark. Excess of allele 1 for alpha 3 subunit GABA receptor gene (GABRA3) in bipolar patients: A multicentric association study. *Mol Psychiatry* 2002; 7:201-207.
71. Horiuchi Y, Nakayama J, Ishiguro H, Ohtsuki T, Detera-Wadleigh SD, Toyota T ve ark. Possible association between a haplotype of the GABA-A receptor alpha 1 subunit gene (GABRA1) and mood disorders. *Biol Psychiatry* 2004; 55:40-45.
72. Craddock N, Jones I. Molecular genetics of bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2001; 178:128-133.
73. Papolos DF, 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.

74. Sklar P, Gabriel SB, McInnis MG, Bennett P, Lim Y-M, Tsan G ve ark. Family-based association study of 76 candidate genes in bipolar disorder: BDNF is a potential risk locus. *Mol Psychiatry* 2002; 7:579-593.
75. Nakata K, Ujike H, Sakai A, Uchida N, Nomura A, Imamura T ve ark. Association study of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene with bipolar disorder. *Neuroscience Letters* 2003; 337:17-20.
76. Nyegaard M, Borglum AD, Bruun TG, Collier DA, Russ C, Mors O ve ark. Novel polymorphisms in the somatostatin receptor 5 (SSTR5) gene associated with bipolar affective disorder. *Mol Psychiatry* 2002; 7:745-754.
77. Hong CJ, Lai IC, Liou LL, Tsai SJ. Association study of the human partially duplicated a7 nicotinic acetylcholine receptor genetic variant with bipolar disorder. *Neuroscience Letters* 2004; 355:69-72.
78. Sjöholt G, Ebstein RP, Lie RT, Berle J, Mallet J, Deleuze JF ve ark. Examination of IMPA 1 and IMPA 2 genes in manic-depressive patients: association between IMPA 2 promoter polymorphisms and bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2003; (baskıda).
79. Toyota T, Yamada K, Detera-Wadleigh SD, Yoshikawa T. Analysis of a cluster of polymorphisms in AKT 1 gene in bipolar pedigrees: A family-based association study. *Neuroscience Letters* 2003; 339:5-8.
80. Furlong RA, Ho LW, Rubinsztein JS, Michael A, Walsh C, Paykel ES ve ark. A rare coding variant within the wolframin gene in bipolar and unipolar affective disorder cases. *Neuroscience Letters* 1999; 377:123-126.
81. Kato T, Iwamoto K, Washizuka S, Mori K, Tajima O, Akiyama T ve ark. No association of mutations and mRNA expression of WFS 1/wolframin with bipolar disorder in humans. *Neuroscience Letters* 2003; 338:21-24.
82. Swift RG, Polymeropoulos MH, Torres R, Swift M. Predisposition of wolfram syndrome heterozygotes to psychiatric illness. *Mol Psychiatry* 1998; 351:185-186.
83. Middle F, Jones I, MacCandless F, Barret T, Khanim F, Owen MJ ve ark. Bipolar disorder and variation at a common polymorphism (A1832G) within exon 8 of the wolfram gene. *Am J Med Genet* 2000; 96:154-157.
84. Evans KL, Lawson D, Meitinger T, Blackwood DH, Porteous DJ. Mutational analysis of the wolfram syndrome gene in two families with chromosome 4p-linked bipolar affective disorder. *Am J Med Genet* 2000; 96:158-160.
85. Jacobsen NJO, Franks EKE, Elvidge G, Jones I, McCandless F, O'Donovan MC ve ark. Exclusion of the Darrier's disease gene, ATP2A2, as a common susceptibility gene for bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2001; 6:92-97.
86. Mendlewicz J, Lindbald K, Souery D, Mahieeu B, Nylander PO, Bruyn AD ve ark. Expanded trinucleotide CAG repeats in families with bipolar affective disorder. *Biol Psychiatry* 1997; 42:1115-1122.
87. Guy CA, Bowen T, Jones I, McCandless F, Owen MJ, Craddock N ve ark. CTG18.1 and ERDA-1 CAG/CTG repeat size in bipolar disorder. *Neurobiol Dis* 1999; 6:302-307.
88. Guy C, Bowen T, Daniels JK, Speight G, McKeon P, Mynett-Johnson L ve ark. Exclusion of expansion of 50 CAG/CTG trinucleotide repeats in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154:8.
89. Turecki G, Alda M, Grof P, Joobor R, Lafrenière R, Cavazzoni P ve ark. Polyglutamine coding genes in bipolar disorder: Lack of association with selected candidate loci. *J Affect Disord* 2000; 58:63-68.
90. Tsutsumi T, Holmes SE, McInnis MG, Sawa A, Callahan C, DePaulo JR ve ark. Novel CAG/CTG repeat expansion mutations do not contribute to the genetic risk for most cases of bipolar disorder or schizophrenia. *Am J Med Genet Part B (Neuropsychiatric Genetics)* 2004; 124:15-19.
91. Ohara K, Suzuki Y, Ushimi Y, Yoshida K, Ohara K. Anticipation and imprinting in Japanese familial mood disorders. *Psychiatry Res* 1998; 79:191-198.
92. Winokur G, Reich T. Two genetic factors in manic-depressive disease. *Compr Psychiatry* 1970; 11:93-99.
93. Kornberg JR, Brown JL, Sadovnick AD, Remick RA, Keck PE, McElroy SL ve ark. Evaluating the parent-of-origin effect in bipolar affective disorder. Is a more penetrant subtype transmitted paternally? *J Affect Disord* 2000; 59:183-192.
94. Kato T, Kato N. Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2000; 2:180-190.
95. Cohen G, Kesler N. Monoamine oxidase and mitochondrial respiration. *J Neurochem* 1999; 73:2310-2315.
96. Kato T, Stine OC, McMahan FJ, Crowe RR. Increased levels of a mitochondrial DNA deletion in the brains in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1997; 42:871-875.
97. Kato T, Kunugi H, Nanko S, Kato N. Mitochondrial DNA polymorphisms in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2001; 62:151-164.
98. Kirov G, Murphy KC, Arranz MJ, Jones I, McCandless F, Kunugi H ve ark. Low activity allele of catechol-O-methyltransferase gene associated with rapid cycling bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 1998; 3:342-345.