



**T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

**BİPOLAR HASTALIĞI OLAN AİLELERDEKİ GENETİK
DEĞİŞİMLERİN ARAŞTIRILMASI**

Esra ÇOLAK GENİŞ

DOKTORA TEZİ

**Danışman
Prof. Dr. Müjgan ÖZDEMİR ERDOĞAN**

2023-AFYONKARAHİSAR

**T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

**BİPOLAR HASTALIĞI OLAN AİLELERDEKİ GENETİK
DEĞİŞİMLERİN ARAŞTIRILMASI**

**Esra ÇOLAK GENİŞ
DOKTORA TEZİ**

**Danışman
Prof. Dr. Müjgan ÖZDEMİR ERDOĞAN**

**Bu çalışma; Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma
Projeleri komisyonu tarafından 20.DOK.001 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

2023-AFYONKARAHİSAR

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK



KABUL VE ONAY



TEŞEKKÜR

Eğitim olanaklarımızı en üst seviyede oluşturan ve yönlendiren Sayın Prof. Dr. Mustafa SOLAK başta olmak üzere akademi yolculuğumda yanımda olan tüm hocalarıma, özellikle doktora tez projemin yürütülmesinde değerli bilgi ve önerileri ile beni yönlendirerek destek olan, en zorlu koşullarda bile azimle görevine devam etmenin en güzel örneği olan değerli danışman hocam Prof. Dr. Müjgan ÖZDEMİR ERDOĞAN'a teşekkürlerimi sunarım. Doktora eğitimimin süresince, bilgi ve deneyimlerini hiç esirgemeyen, çalışmanın ve görev bilincinin en güzel örneği olan kıymetli hocam Prof. Dr. Saliha Handan YILDIZ'a verdiği sonsuz destek ve yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Akademik eğitimime başladığım günden beri önce yüksek lisans ardından doktora eğitimimi planlama ve devam etmemde en çok emeği olan bu zorlu yolda yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Fethi Sırrı ÇAM hocama verdiği sonsuz destek ve yardımlarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen değerli aileme, koşulsuz sevgi ve desteğini her durumda hissettiğim değerli eşime ve oğluma sonsuz teşekkür ederim.

Esra ÇOLAK GENİŞ
Afyonkarahisar, Haziran 2023

BİPOLAR HASTALIĞI OLAN AİLELERDEKİ GENETİK DEĞİŞİMLERİN ARAŞTIRILMASI

ESRA ÇOLAK GENİŞ

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Doktora Tezi

Mayıs 2023

Danışman: Prof. Dr. Müjgan Özdemir Erdoğan

ÖZET

Bipolar bozukluk (BD), hastaların ve ailelerin yaşam kalitesini güçlü bir şekilde etkileyebilen duygudurum dalgalanmaları (depresif ve manik evreler) ile karakterize ciddi bir psikiyatrik bozukluktur. Genel popülasyonda BD'nin yaşam boyu yaygınlığı %1 olarak bildirilmiştir. BD patogenezi bilinmemektedir; ancak kapsamlı epidemiyolojik araştırmalar, hem genetik hem de çevresel faktörlerin rol oynadığını göstermiştir. Mevcut proje kapsamında hastalığın ortaya çıkmasından sorumlu genetik değişimin tespiti ve genotip-fenotip korelasyonu yapılması amaçlanmaktadır. Bu amaçla bipolar hastalığı olan üç ailenin ailevi segregasyon gösteren altı bireyden oluşan hasta grubu ekzom dizileme yöntemi ile patojenik genler belirlenmiş ve genetik yatkınlık değerlendirilmiştir. BD ile muhtemel ilişkili olabilecek 16 varyant tespit edilmiştir. Bu varyantlardan BD'nin patogenezinde rolü olan novel gen (*TMTC1*, *ITIH1*) varyantları ve BD ile ilişkili olabileceği bildirilen aday gen (*CACNA1C*, *DGKH*) varyantları bulundu. Bu genlerin hastalığın etiyolojisindeki yeri ile tanı ve tedavisindeki potansiyel yerini belirlemek için daha büyük hasta gruplarında prospektif çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Yürütülen bu tez çalışması bilgimize göre ülkemizde yapılan metodik açıdan kapsamlı ilk çalışma olup muhtemel BD ile ilişkili olabilecek genlerin belirlenmesine ve hastalığın etiyopatogenezine katkı sağlama potansiyeli taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Bipolar bozukluk (BD), Tüm Ekzom Dizileme (WES), Aday gen.

INVESTIGATION OF GENETIC CHANGES IN FAMILIES WITH BIPOLAR DISEASE

ESRA ÇOLAK GENİŞ

Afyonkarahisar University of Health Sciences

Institute of Graduate Education Department of Medical Genetics PhD Thesis

May 2023

Supervisor: Prof. Dr. Müjgan Özdemir Erdoğan

ABSTRACT

Bipolar disorder (BD) is a serious psychiatric disorder characterized by mood swings (depressive and manic phases) that can strongly affect the quality of life of patients and their families. The lifetime prevalence of BD in the general population has been reported as 1%. The pathogenesis of BD is unknown; however, comprehensive epidemiological studies have shown that both genetic and environmental factors play a role. Within the scope of the current project, it is aimed to determine the genetic change responsible for the emergence of the disease and to make a genotype-phenotype correlation. For this purpose, pathogenic genes were determined by exome sequencing method and genetic susceptibility was evaluated in a patient group consisting of six individuals with familial segregation from three families with bipolar disease. Sixteen variants have been identified as possibly associated with bipolar disorder. Among these variants, novel gene (*TMTC1*, *ITIH1*) variants, which have a role in the pathogenesis of BD, and candidate gene (*CACNA1C*, *DGKH*) variants that were reported to be associated with BD were found. Prospective studies in larger patient groups are needed to determine the place of these genes in the etiology of the disease and their potential in the diagnosis and treatment.

Key words: Bipolar disorder (BD), Whole Exome Sequencing (WES), Candidate gene.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK	İİ
KABUL VE ONAY	İİİ
TEŞEKKÜR.....	İV
ÖZET.....	V
ABSTRACT	Vİ
İÇİNDEKİLER	Vİİ
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	İX
TABLolar DİZİNİ	Xİ
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	Xİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Bipolar Bozukluğun Tanım ve Tarihçe.....	6
2.2. Epidemiyoloji.....	7
2.2.1 Alt Gruplar ve Diğer Faktörler.....	8
2.2.1.1 Cinsiyet	8
2.2.1.2 Yaş Etkisi	8
2.2.1.3 Irk/Etnik köken.....	9
2.3. Klinik Bulgular	9
2.3.1 Bipolar bozukluğun klinik tipleri	10
2.3.1.1 Bipolar I bozukluğu.....	10
2.3.1.2 Bipolar II bozukluğu	10
2.3.1.3 Siklotimi.....	11
2.3.1.4 Diğer tanımlanmış bipolar ve tanımlanmamış bipolar ve ilgili bozukluklar.....	11
2.4. Patofizyoloji	11
2.5. Bipolar Bozukluğun Genetiği	14
2.5.1 Bipolar Bozuklukların Aile Çalışmaları.....	15
2.5.2 İkiz Çalışmaları	16
2.5.3 Evlat edinme çalışmaları	16

2.5.4	Bağlantı Çalışmaları.....	17
2.5.5	Asosiyasyon Çalışmaları.....	18
2.5.6	Aday Genler	22
2.6.	Epigenetik	30
2.7.	Farmakogenetik.....	32
2.8.	Bipolar Bozuklukta Hücre Sinyali ve Kalsiyum Metabolizması	34
2.9.	Farmakoterapi	35
2.9.1	Spesifik İlaçlar	35
2.9.1.1	Lityum.....	35
2.9.1.2	Geleneksel Antipsikotikler.....	36
2.9.1.3	Antiepileptikler	37
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1.	Çalışma Grubunun Seçimi	39
3.2.	DNA İzolasyonu ve Miktar Ölçümü	39
3.3.	Tüm Ekzom Dizileme	40
3.3.1	Fragmentasyon	41
3.3.2	Adaptör Ligasyonu.....	42
3.3.3	Hedef zenginleştirme ve final kitaplığı oluşturma	43
3.3.4	DNA dizileme	47
3.4.	Varyant Analizi ve Sınıflandırma	48
4.	BULGULAR.....	49
4.1.	Hastaların Klinik Bulguları	49
4.2.	Tüm Ekzom Dizileme Bulguları	54
5.	TARTIŞMA	59
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER	80
	KAYNAKLAR	81
	EKLER.....	96
	EK-1: Etik Kurul İzin Belgesi.....	96
	EK-2: İntihal Yazılım Programı Raporu	97
	ÖZGEÇMİŞ	98

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

ANK3	Ankyrin 3
BCL-2	B hücreli lenfoma-2 proteini
BD	Bipolar bozukluk
SZ	Şizofreni
BDNF	Beyin Türevli Nörotrofik Faktör
CACNA1C	Kalsiyum kanalı, voltaja bağlı, L tipi, alfa-1C alt birimi
CNV	Kopya sayısı varyasyonları
COMT	Katekol-O-Metil Transferaz
CREB	Siklik adenosin monofosfat yanıt elemanı bağlama proteini
DSM-IV	Ruhsal bozuklukların teşhis ve istatistik tanı kriterleri
ECT	Elektrokonvülsif terapi
GSK-3	Glikojen sentaz kinaz-3
GWAS	Tüm genom asosiyasyon çalışması
GWAS	Genom çapında asosiyasyon çalışmaları
HAT	Histon asetiltransferazlar
HDAC	Histon deasetilazlar ,
IP3	İnositol-1,4,5,-trifosfat
iPSC	İndüklenmiş pluripotent kök hücre
MAOA	Monoamin Oksidaz A

NCAN	Nörocan
NCS-R	Ulusal Komorbidite Araştırması-Revize Edilmiş
NGS	Yeni nesil sekanslama
NIMH	Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü
NMDA	N-metil-D-aspartat
NNMT	Nikotinamid-N-metiltransferaz
ODZ4	Teneurin transmembran proteini 4
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PIP2	Fosfatidilinositol-4,5-bifosfat
PKC	Protein kinaz C
RFLP	Kısıtlama parçası uzunluk polimorfizmleri
SNP	Tek nükleotid polimorfizmi
TPH1 ve 2	Triptofan Hidroksilaz 1 ve 2
WES	Tüm ekzom dizileme
WGS	Tüm genom dizileme

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Aile Çalışmalarından Bipolar Bozukluk ve Unipolar Majör Depresyon Oranları (Yüzdeleri) (Goodwin ve Jamison, 2007)	15
Tablo 2.2. Asosiyasyon çalışmalarında bazı aday genler (Nurnberger 2014).	20
Tablo 2.3. Bipolar bozukluk için aday genler (bağlantı çalışması sonucu veya GWAS sonucu olan aday genler).....	23
Tablo 3.1. PCR döngü koşulları.....	41
Tablo 3.2. PCR için hazırlanan reaksiyon içeriği	42
Tablo 3.3 PCR için hazırlanan reaksiyon içeriği	43
Tablo 3.4 PCR döngü koşulları.....	44
Tablo 3.5 PCR için hazırlanan reaksiyon içeriği	45
Tablo 3.6. PCR döngü koşulları.....	46
Tablo 4.1. Hastaların klinik bulguları (Aile 1).....	49
Tablo 4.2. Hastaların klinik bulguları (Aile 2).....	51
Tablo 4.3. Hastaların klinik bulguları (Aile 3).....	53
Tablo 4.4. Aile 1’de WES analizinde tespit edilen varyantlar	56
Tablo 4.5. Aile 2’de WES analizinde tespit edilen varyantlar	57
Tablo 4.6. Aile 3’de WES analizinde tespit edilen varyantlar	58

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Bipolar bozukluğun ifadenmesinde rol oynayan kilit bölgelerin şeması (Strakowski, 2012)	12
Şekil 2.2. Bipolar bozukluğun multifaktöriyal modeli (Vieta ve ark., 2018).	13
Şekil 3.1. Hedef DNA paneli kitaplıklarının örnek biyoanalizör ile oluşturulan elektroferogram (daha büyük fragman 'tepe noktası' ile belirtildiği gibi aşırı amplifikasyonlu kitaplık).	47
Şekil 4.1. Aile 1 pedidri (ok ile gösterileren probanlar, II.2 anne, III.1 çocuk).....	50
Şekil 4.2. Aile 2 pedidri (ok ile gösterilenler probanlar II.2 anne, III.2 çocuk).....	52
Şekil 4.3. Aile 3 pedidri (ok ile gösterilenle probanlar III.3 baba, IV. 2 çocuk)	54
Şekil 5.1. Normal TMTC1 protein konfigürasyonu.....	63
Şekil 5.2. p.Ile405Ser mutasyonundan sonraki protein konfigürasyonu	64

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar bozukluk (BD), hastaların ve ailelerin yaşam kalitesini güçlü bir şekilde etkileyebilen duygudurum dalgalanmaları (depresif ve manik evreler) ile karakterize ciddi bir psikiyatrik bozukluktur (Diler, 2007). Bipolar bozukluğun karakteristik bir hastalık seyri vardır, ancak bipolar bozukluğun bireysel semptomları spesifik değildir ve kişiden kişiye ve hastalık seyri boyunca önemli ölçüde değişebilir. Bazı bireylerde depresyon belirtileri hâkimdir; diğerlerinde, klinik tabloya aşırı enerji, hiperaktivite ve hatta agresiflik ile yüksek veya sinirli bir ruh hali hâkimdir (Merikangas ve ark., 2014).

Genel popülasyonda BD'nin yaşam boyu yaygınlığı % 1 olarak bildirilmiştir. BD'li yetişkinlerde yapılan retrospektif çalışmalar, % 10-20'sinin 10 yaşından önce ve % 60'nın 20 yaşından önce başladığını bildirmiştir (Perlis ve ark., 2009; Kozloff ve ark., 2010). Erken başlangıçlı BD, hastalığın daha şiddetli seyri ve kötü sonucu ile ilişkilidir. Pubertal başlangıçlı BD'li çocukların, ergenlik sonrası başlangıçlı olanlardan yaklaşık 2 kat daha az iyileşme olasılığı olduğu bildirilmektedir. Prepubertal başlangıçlı bireylerde daha fazla kronik semptom vardır ve pubertal başlangıçlı olanlara göre yılda daha fazla polarite değişikliği bulunmaktadır (Birmaher ve ark., 2012; Holtzman ve ark., 2015; Carlson ve Pataki, 2016). BD patogenezi bilinmemektedir; ancak kapsamlı epidemiyolojik araştırmalar hem genetik hem de çevresel faktörlerin rol oynadığını göstermiştir. Ailesel kümelenme çalışmaları, genel popülasyona göre birinci derece akrabalarını etkileyen kişilerde on kat daha yüksek BD riski tespit etmiştir (Barnett ve Smoller, 2009). BD'nin gençlik döneminde en iyi ve tek belirleyicisi aile öyküsüdür. İkiz ve aile çalışmaları, BD'nin tek yumurta ikizlerinin yaklaşık %70'i ile uyumlu olan kalıtsal bir hastalık olduğunu göstermiştir; yani, çift yumurta ikizlerinin 2-3 katı kadardır (Smoller ve Finn, 2003).

Mevcut çalışmalar ile BD 'den çok sayıda genin sorumlu olabileceği veya yatkınlıkla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Sorumlu genlerin tanımlanması, tekrarlanabilir genetik risk varyantlarının ilk kez genom çapında asosiyasyon çalışmaları (GWAS) ile elde edilmiştir. Bugüne kadar, 18 genomik bölgede genom çapında anlamlı sonuçlar bulunmuştur. İlgili bu lokuslar şunlardır; 1p31.1 (*PTGFR*), 2q11.2 (*LMAN2L*), 3p21,

3p22.2 (*TRANK1*), 5p15.31 (*ADCY2*), 6q16.1 (*MIR2113*; *POU3F2*), 6q25.2 (*SYNE1*), 7p22.3 (*MAD1L1*), 9p21.3 (*ELAVL2*), 10q25.1 (*ADD3*), 10q21.2 (*ANK3*), 11q14.1 (*ODZ4*), 12p13.33 (*CACNA1C*), 12q13.12, 13q14.11 (*DGKH*), 17q12 (*ERBB2*), 19p13.11 (*NCAN*), 20q11.2 (*TRPC4AP*). Her bir varyantın tanımlanması, genomda hastalığın biyolojisine katkıda bulunan bir konumu karakterize ettiği için fonksiyonel biyolojik mekanizmalar ile açıklanmaktadır (Ikeda ve ark., 2018). Yaygın varyant olan *CACNA1C* (kalsiyum kanalı, voltaja bağlı, L tipi, alfa-1C alt birimi) SNP rs1006737, intronik bir bölgede bulunur ve tüm etnik popülasyonlarda belirgin alel frekans farklılıkları ile ortaya çıkar (Sklar ve ark., 2008). Genin kodlama bölgesinde bulunmadığından, varyantın gen ekspresyonunu etkileyebileceği düşünülmüştür. Diğer yaygın ortak varyant olan rs12576775 ise *ODZ4* (teneurin transmembran proteini 4) geninin intronik bölgesinde bulunur. *ODZ4*'ün beyin gelişimi sırasında, nöronal ve sinaptik bağlantı düzenlenmesinde merkezi bir rol oynadığı görülmektedir (Zhou ve ark., 2003). Yaygın varyant *NCAN* (nörokan) ise, 19p13.11 kromozomu üzerinde bulunan büyük bir gendir. Genin intronik bir bölgesinde bulunan SNP rs1064395 bir çalışmada BD ile ilişkilendirilmiştir. *NCAN* geni, ağırlıklı olarak hücre dışı alanda, golgi aparatının lümeninde ve lizozomal boşluklarda bulunan, salgılanan bir proteini kodlar (Cichon ve ark., 2011). Prader-Willi sendromu (MIM # 176270) (15q11 delesyon sendromu), 15q13.3 delesyon sendromu (MIM # 612001), 10q26 delesyon sendromu (MIM # 609625), Velo-kardiyo-yüz sendromu (MIM # 602054) (22q11 delesyon sendromu) gibi kromozomal delesyon sendromları ve monojenik Mendel bozuklukları (Smith -- Magenis sendromu (MIM # 182290) da bipolar semptomlarını gösterirler. Zihinsel yetersizlik, yüz anormallikleri ve nörolojik semptomların varlığı, yaygın bir kompleks psikiyatrik bozukluktan ziyade genetik bir sendromu gösterebilir (Kerner, 2014).

Son on yılda yapılan, çok sayıdaki tek nükleotid polimorfizmi (SNP), genom çapında asosiyasyon çalışmaları (GWAS), de novo veya kalıtsal kopya sayısı varyasyonları (CNV), ve yeni nesil sekanslama (NGS) gibi yöntemler ile bipolar hastalığına yatkınlığın değerlendirilmesi ve çok sayıda duyarlılık genlerin belirlenmesi sağlanmıştır. CNV'ler, DNA dizilerinin daha büyük bölümlerinin (yaklaşık bir kilobaz ila üç megabaz çifti) silinmesi veya kopyalanmasıdır; genellikle birkaç geni etkiler. Yapılan bir çalışmada üç CNV, bipolar bozuklukla ilişkili bulunmuştur. 1q21.1 ve 16p11.2'deki kromozomal lokuslarda kopyaların arttığı, 3q29'da ise delesyon olduğu tespit edilmiştir (Green ve ark

2016). Bipolar bozukluğun tüm genom / ekzom çalışmaları, kalsiyum sinyali, CREB sinyalleme ve potasyum kanalları gibi önceden ilişkili yolların rolünü gösteren soyağacı analizi ve vaka kontrol çalışmalarını içermektedir (Budde ve ark. 2017a). BD'deki ilk büyük ölçekli ekzom sekanslama ve aile temelli ve vaka kontrol tasarımını birleştiren ilk çalışmada, 6 gen (*HSP90AA*, *RPGRIP1L*, *FRAS1*, *AHNAK*, *KDM5B* ve *SLC12A4*) tespit edilmiştir (Goes ve ark. 2016). Chen ve arkadaşları, mutasyonlar arasında MAPK sinyalizasyonu, akson ilişkili, nörolojik sistem süreci, proteinlerin metabolizması, nöroaktif ligand reseptör etkileşimi, Huntington hastalığı ve kalsiyum sinyalizasyonunda yer alan yedi gen setinin BD ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (Chen ve ark. 2013). Cruceanu ve ark. *ZNF259* genindeki bir missense mutasyonun bir ailede bipolar bozukluk ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (Cruceanu ve ark. 2013). Küçük bir soyağacı üzerinde yapılan çalışmada, Kerner ve ark. bipolar bozukluk bulunan üç kardeşte ve bipolar bozuklukla bağlantılı bir mutasyonu tanımlamak için bir aileden bir sağlıklı kardeşte ekzom sekanslama gerçekleştirdiler. Beyinde eksprese edilen ve CREB hücre içi sinyalleşme ile ilişkili olan sekiz gen (*IQUB*, *JMJD1C*, *GADD45A*, *GOLGB1*, *PLSCR5*, *VRK2*, *MESDC2*, *FGGY*) ile bağlantılıdır (Kerner ve ark. 2013). Georgi ve ark. bipolar bozukluğu ayıran geniş bir soyağacını analiz ettiklerinde, bipolar bozukluk için önceki bağlantı bulunan bölgelere benzer ve beş farklı bağlantı bölgesinde varsayılan zararlı ekzonik varyantlar tespit etmişlerdir (Georgi ve ark. 2014). Başka bir çalışmada, 14 hastanın yedisinde ekzom sekanslama yapılmış ve birliktelik analizi için 10 varyant seçilmiştir. Bunlardan *KCNH7* ve *R394H* (rs78247304) 14 hastanın hepsinde bulunmaktadır. Bu mutasyon potasyum kanalı işlevini değiştirmektedir. Fiorentino ve ark. bipolar bozukluğu olan olgularda tüm genom dizilimi gerçekleştirmiştir. Elde edilen büyük veri kümesi, yaygın varyantlar olan *ANK3* ve *CACNA1C*'nin, bipolar bozuklukla ilişkili olduğunu göstermiştir (Fiorentino ve ark. 2014). *CACNA1C*'nin bir intron varyantı (rs79398153) ve *ANK3*'ün (N2643S) bir missens mutasyonu bipolar bozukluk ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, bipolar bozukluğun *ANK3*'ün N2643S mutasyonu ile ilişkisi başka bir çalışmada desteklenmemiştir (Doyle ve ark. 2012).

DNA sekanslama teknolojilerindeki gelişmeler ilerledikçe tüm genom veya ekzom analizi yapılmaya başlanmış olup bu yöntemler birçok bipolar hastalığın araştırılmasında uygulanmıştır. Bu çalışmalardan en son yapılan bir araştırmada, İspanya ve Almanya'dan 27 ailede, her birinden etkilenen üç kişide (81 etkilenen olguda) beyinde eksprese edilmiş

kromozom 4p16.3 lokusu üzerinde bulunan *RGS12* ve *NCKAP5* geni ile ilişkili yeni varyantlar olduğu gösterilmiştir (Forstner ve ark. 2020). Bir başka çalışmada, dört nesil içeren bir soy ağacından 6 bipolar olguda kromozom 10q23.1-10q23.33 bölgesi (*DYDC2*, *GHITM*, *CDHR1*, *GRID1* ve *MINPP1* genleri) ile bağlantı gösterilmiştir (Zhang ve ark. 2018). Maaser ve ark yaptıkları çalışmada Kübalı iki aileden birinde *TMEM220* geninde, diğer ailede *SERPING1* geninde ilişkili varyantlar tanımlanmıştır (Maaser ve ark 2018). Diğer bir araştırma da ise, BD'nin birkaç nesil boyunca aktarıldığı dört ailede 14 nadir mutasyon tespit edilmiş ve hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Genom çapında bağlantı sinyalleri kromozom bölgelerinin daha önce bildirilen 16p12.2 ve 17q12 lokuslarda bağlantı bulunmuştur (Rao ve ark. 2017). ABD' de 250 ailede yapılan, bipolar bozukluk için en büyük bağlantı örneğine dayanan bir çalışma, kromozom 17q ve 6q iki kromozomal bölge ve bağlantıyı düşündüren üç bölge kromozom 2p, 3q ve 8q üzerinde bağlantılı olan ilk genom taramasıdır (Dick ve ark. 2003). Bipolar bozukluk genomu ile ilişkili ilişki çalışmaları incelendiğinde; Baum ve ark. kromozom 13'de *DGKH* geni (rs1012053-A), Ferreira ve ark. kromozom 10'de *ANK3* geni (rs10994336-T) ile bağlantı tespit edilmiştir (Ferreira ve ark. 2008) . En geniş genom çapında yapılan çalışmada Stahl ve ark. 30 lokusta ilişkili genleri saptamıştır. Bunlardan 20'si yeni olan lokuslarda şu önemli genleri *CACNA1C*, *GRIN2A*, *SCN2A*, *SLC4A1*, *RIMS1*, *ANK3* içerir (Stahl ve ark. 2019). Japon ve Avrupa kökenli aileler arasında, iki yeni duyarlılık lokusu 11q12.2'de (*FADS* ve *NFIX* geni) belirlenmiştir ve önceki genom ilişkili çalışmalarda tespit edilen *ODZ4*, *MAD1L1* ve *TRANK1* duyarlılık genleri veya bölgeleri olarak tanımlanan lokusları da doğrulanmıştır (Ikeda ve ark. 2018). Charney ve ark. yaptıkları çalışmada, kromozom 10 üzerinde yeni bir lokus (addukin 3 ve aminopeptidaz P geni) ilişkili olduğu ve bipolar bozukluğun klinik alt tipleri arasında genetik heterojenite olduğu ortaya çıkmıştır (Charney ve ark. 2017). Bir meta-analiz çalışmasında 17q12 kromozomu üzerinde *ERBB2* geni, kromozom 9p21.3 bölgesinde nörona özgü bir RNA bağlayıcı proteini kodlayan *ELAVL2*, geni ile BD arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüştür (Hou ve ark. 2016).

Başka bir araştırmada, daha önce bildirilen risk lokusu *ANK3*, *ODZ4*, *TRANK1* ve *ADCY2* (5p15.31) ve yeni bildirilen iki bölge *MIR2113* ile *POU3F2* (6q16.1) tespit edilmiştir (Mühleisen ve ark. 2014). İsveçli bir popülasyonda genom çapında ilişkili çalışması, bipolar bozukluğa kıyasla şizofrenide daha fazla CNV olduğu görülmüştür (Bergen ve

ark. 2012). Avrupa ve Asya kökenli örneklerin genom çapında ilişki çalışması meta-analizi sonucu, bipolar bozukluk ile ilişkili üç yeni lokusu tanımlanmıştır. 3p22.2 kromozomu üzerinde *TRANK1*, 2q11.2 kromozomu üzerinde *LMAN2L*, 3p21 lokusu *PTGFR* yakınlarında SNP tespit edilmiştir (Chen ve ark. 2013). Bipolar bozukluğun geniş genom tarama analizi sonucunda yeni bir duyarlılık lokusu (*ODZ4* geni) için kanıta rastlanmıştır. Ayrıca, daha önceki bulguları destekleyecek *CACNA1C* geni ile bipolar bozuklukla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Sklar ve ark. 2011).

Türkiye literatüründe bipolar genetiği ile ilgili 2013 yılında Ateş Ö. ve arkadaşlarının yaptığı Dopamin-y-hidroksilaz (*DBH*) gen polimorfizmleri ile ilgili bir çalışma bulunmaktadır (Ateş Ö. ve ark. 2013). Bu çalışma, Türk hastalarda *DBH* geni polimorfizmin bipolar bozukluk ile ilişkili olduğu, *DBH* geninin 1603 C>T polimorfizminin bipolar bozukluğa yakınlıkla ilişkili olabileceği belirlenmiştir. Türk hastalarda yapılan başka bir çalışmada *COX-2* geni varyantı ile ilişki bulunmuştur. *COX-2-1195A→G* genotipinin BD gelişimini kolaylaştırabileceğini göstermektedir (Özdemircan ve ark. 2015). Ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada Nikotinamid-N-metiltransferaz (*NNMT*) geninin rs694539 varyantının bipolar bozukluk ile ilişki olduğu gösterilmiştir (Sazci ve ark. 2013). Ülkemizde bipolar hastalığında genetik temelli çalışmalar, polimorfizm (SNP) düzeyinde yapılmıştır.

Bu çalışmada bipolar ailevi segregasyon gösteren hastalarda tüm ekzom dizileme yöntemi ile genetik yakınlığın değerlendirilmesi ve patojenik genlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamız, metodik açıdan daha kapsamlı olması nedeniyle ülkemiz için bir ilk olacak olup, muhtemel BD ile ilişkili olabilecek genlerin belirlenmesine ve hastalığın etiopatogeneze katkı sağlama potansiyeli taşımaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bipolar Bozukluğun Tanım ve Tarihçe

Bipolar bozukluk, mani, hipomani ve majör depresyon atakları ile karakterize bir duygudurum bozukluğudur. Bipolar bozukluğun alt türleri, bipolar I ve bipolar II'yi içerir. Bipolar I bozukluğu olan hastalar manik dönemler ve her zaman majör depresif ve hipomanik ataklar yaşarlar. Bipolar II bozukluk, en az bir hipomanik dönem, en az bir majör depresif dönem ve manik atakların yokluğu ile belirlenir. Hem mani hem de hipomani, aşırı ruh hali durumları, bozulmuş biliş, nörovegetatif semptomlar ve belirtiler ve dürtüsel davranışların sendromlarıdır. Mani, enerjide belirgin bir artışın eşlik ettiği öforik, genişleyen veya sinirli bir ruh hali ile tanımlanır. Semptomlar, hastanın tipik davranışındaki bir değişikliği temsil etmeli ve en az birkaç gün boyunca nispeten kalıcı olmalıdır. Maninin diğer tipik semptomları, büyüklük sanrıları, logore, düşünce yarışları, sosyal kısıtlamaların kaybı, uyku ihtiyacının azalması, hiperseksüalite, hedefe yönelik artan aktivite veya ajitasyon, dürtüsel veya yüksek riskli davranışlardır, örneğin pervasızca para harcamak. Manik dönemler, toplumsal veya mesleki işlevsellikte belirgin bozulmaya yol açar. (Cho ve ark., 2008; Kapfhammer, 2008). Manik epizodların aksine, hayati üzüntü, anhedoni, düşük benlik saygısı, azalmış aktivite, enerji kaybı, halsizlik ve azalmış konsantrasyon ile karakterize edilen depresif ataklardır. Yine de ajite depresyona paralel olarak artan aktivite mümkündür. Depresyonun bir diğer özelliği de uyku bozukluğu, özellikle uykusuzluk, erken uyanma ve uykunun bölünmesidir. Genellikle iştah azalır, buna karşın atipik depresyon veya mevsimsel duygudurum bozukluğunda hiperfaji de ortaya çıkabilir. Diğer yıkıcı belirtiler ise karar verememe, ilgi kaybı ve sosyal geri çekilme, hatta sosyal izolasyon meydana gelebilir. İntihar düşüncesi, majör depresyonda ortaya çıkabileceği gibi, son çare olarak intihar girişimi ve intihar da ortaya çıkabilir (Schulte-Körne ve Allgaier, 2008; Barnett ve Smoller, 2009).

Bipolar bozukluğun özel bir alt tipine hızlı döngü denir ve duygudurum epizodunun (depresyon, mani ve hipomani), kısa zaman dilimlerinde remisyona veya karşı kutba geçmesiyle tanımlanır. Hızlı döngü, ruhsal bozuklukların teşhis ve istatistik tanı kriterleri (DSM-IV) tarafından 12 ay içinde en az 4 atak ile karakterize edilir. Ultra hızlı döngüye

sahip hastalar günler içinde ve ultra ultradian hızlı döngüye sahip hastalar saatler içinde bile değişebilir (Bauer ve ark., 2008; Barnett ve Smoller, 2009).

Yüzyıllar boyunca psikiyatrik terminoloji kafa karıştırıcıydı. Potansiyel kavramları sağlayan ilk kişiler arasında Kapadokya'dan Araeteus (MS 50-130), Jean Pierre Falret (1794-1870) ve Jules Baillarges (1809-1890) vardı. Bir yüzyıldan fazla bir süredir manik-depresif deliliğin özü olarak açıklanmaktadır. (Benazzi ve Akiskal, 2006; Haustgen ve Akiskal, 2006). Ancak kavramları yeterince tanımlanmamış ve yeterince anlaşılmamıştır (Alexander ve Selesnick, 1965; Angst ve Marneros, 2001). Emil Kraepelin, terimleri başarılı bir şekilde kullanan ilk kişi oldu. Şizofreni (“dementia praecox”) ve bipolar bozukluk (“manik depresif delilik”) ikiliğini açık bir şekilde tanıttı. Bipolar bozukluğu “manik depresif delilik” olarak tanımladı (Jablensky, 1999; Hippius ve Muller, 2008).

2.2. Epidemiyoloji

Bipolar bozukluk, yaşam boyu riski %1 olan ciddi bir hastalıktır. Aynı zamanda yıkıcı bir hastalıktır çünkü bipolar hastalarda yaşam boyu intihar riski %20 kadardır. İntihar düşüncesi bipolar hastaların %14-59' unda yaygındır ve %25-56'sı yaşamları boyunca en az bir intihar girişiminde bulunmuştur (Abreu ve ark., 2009). Duygudurum bozuklukları tüm ölümlerin yaklaşık %1'ine neden olur ve toplumun önemli ölüm nedenlerinden biridir (Michaud ve ark., 2006). Bu nedenle daha iyi tedaviler elde etmek için, hastalığın biyolojisi ve genetiğinin daha iyi anlaşılması gereklidir ve yoğun araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Dünya çapındaki yetişkinler arasında bipolar bozukluğun tahmini yaşam boyu yaygınlığı %1 ila 3'tür. Ulusal Komorbidite Araştırması-Revize Edilmiş (NCS-R), Bipolar II bozukluğun, bipolar I bozukluğa benzer olduğunu, yaygınlığı %1,1 bulmuştur (Merikangas ve ark., 2007). Diğer çalışmalar bipolar II bozukluğunun bipolar I bozukluktan biraz daha az yaygın olduğunu bulmuştur. Bu oranlar, İzlanda ve Asya'daki yaklaşık %0,2'lik düşerken, Hollanda'da yaklaşık %2'ye kadar yükselmekte ve araştırmalarda ülkeler ve kültürler arasında nispeten tutarlı görünmektedir (Weissman ve ark., 1996; Merikangas ve ark., 2011). Bu sonuçlarla tutarlı olarak, benzer Avrupa

alışmaları gözden geçirildiğinde, bipolar I bozukluk oranları %1.3-1.8 aralığındaydı ve biraz daha düşük olsa da bipolar II bozukluk oranları benzerdi (Pini ve ark., 2005).

2.2.1 Alt Gruplar ve Diğer Faktörler

2.2.1.1 Cinsiyet

Kadınların erkeklerden iki ila üç kat daha fazla teşhis konma ihtimalinin olduğu depresif bozuklukların aksine, bipolar bozukluğun cinsiyetler arasında benzer şekilde dağıldığı görülmektedir. Örneğin, NCS' de, erkeklerde ve kadınlarda yaşam boyu bipolar I bozukluğu oranları sırasıyla %1.6 ve %1.7 idi; NCS-R'de bu oranlar %0.8 ve %1.1 idi (Kessler ve ark., 1994). Uluslararası çalışmalarda benzer türde cinsiyet dağılımları kaydedilmiştir ve bu eşit riskin uluslar ve kültürler arasında yayıldığını düşündürmektedir. Erkekler ve kadınların bipolar bozukluk geliştirme olasılığı eşittir (Merikangas ve ark., 2007).

2.2.1.2 Yaş Etkisi

Bipolar bozukluk gençlik döneminde başlar ve yaşam boyu devam eder. Bipolar I bozukluk çalışmaları, çeşitli araştırma yöntemleri, ülkeler ve etnik/ırksal gruplarda büyük ölçüde ortalama başlangıç yaşı 18-22 aralığında olduğu belirlenmiştir. Daha az çalışılmış olmasına rağmen, bipolar II bozukluğunun da yaygın olarak ergenlik döneminde başladığı görülmektedir. Sonuç olarak, artık bipolar bozukluk geliştiren bireylerin çoğunun ergenlik veya hatta daha genç yaşlarda semptomlar yaşamaya başladığı görülmektedir. Ne yazık ki, bipolar bozukluğu olan bireylere ortalama 7-10 yıl boyunca doğru teşhis konulamamaktadır. Özellikle, hipomanik ataklar bipolar II bozuklukta sıklıkla tanınmaz, bu da tekrarlayan majör depresyonun sık sık yanlış teşhis edilmesine ve ardından yıllarca birden fazla etkisiz antidepresan denemesine yol açar. Psikozlu mani (yani bipolar I bozukluk) sıklıkla şizofreni olarak yanlış teşhis edilir; bu risk özellikle Afrika kökenli bireyler için yüksektir (Strakowski ve ark., 2003; Gara ve ark., 2012).

Sonuç olarak, bipolar bozukluğun başlangıcı ergenlik döneminde ortaya çıksa da tanınması genellikle 20'li yaşlara kadar gerçekleşmez ve bu durum birçok klinisyen tarafından bu koşulların başlangıcında gerçekte doğru olandan daha geç yaşta yanlış bir izlenime yol açar. Bipolar bozukluğun erken ergenlerde veya ergenlik öncesi yaşlarda teşhis edilmesi tartışmalıdır, çünkü belirtildiği gibi, bu bireylerin standart yetişkin kriterlerini karşılayan manik veya hipomanik ataklar göstermeleri nispeten nadirdir (Wacker 2000).

2.2.1.3 Irk/Etnik köken

Bipolar bozukluk oranları çeşitli ülke ve kültürlerde yaklaşık olarak aynıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, etnik veya ırksal durumun bipolar bozukluk oranları üzerindeki etkisini inceleyen çalışma, ilk odak noktası beyaz ve Afrikalı Amerikalı denekler arasındaki karşıtlıklardır. Bipolar bozukluğu olan Afrikalı Amerikalılar, klinik olarak yanlış şizofreni teşhisi konması açısından yüksek risk altındadır (Kessler ve ark., 1994; Merikangas ve ark., 2007).

2.3. Klinik Bulgular

Bipolar bozukluk, mani veya hipomani ve depresyonun iki fazlı ruh hali dönemleri ile karakterize edilen ve enerji düzeylerinde ve davranışlarda tekrarlayan değişiklik dönemleri olarak ifade edilen çeşitli duygu, enerji ve düşünce bozukluklarını içerir. DSM-V'te bipolar bozukluklar, bipolar I bozukluk, bipolar II bozukluk, siklotimi ve belirtilen alt tiplere uymayan atipik formları olarak sınıflandırılır. Bu alt sınıflandırma, manik (veya hipomanik) ve depresif dönemlerin ciddiyetine ve süresine bağlıdır (Association 2013; Vieta ve ark., 2018). Manik dönemler sırasında özellikleri hiperaktivite, artan benlik saygısı, kendini beğenmişlik, uyku ihtiyacında azalma, aşırı ruh hali ve davranışlar ve psikotik belirtiler yaygınken, depresif dönemler sırasında azalan enerji, üzüntü, sosyal geri çekilme ve hipersomni görülebilir. Psikoz, depresif dönemlerde de ortaya çıkabilir, ancak mani sırasında daha sık görülür. Hipomani, maninin daha hafif ve daha kısa bir şeklidir ve hipomanili bireylerin muhakemesi nispeten sağlamdır. (Vieta ve ark., 2018).

2.3.1 Bipolar bozukluğun klinik tipleri

2.3.1.1 Bipolar I bozukluğu

Bipolar I bozukluğunun tanısı için yalnızca bir mani öyküsü veya maninin varlığı gerekir; majör depresyon atakları gerekli değildir. Aslında, bipolar I bozukluğu olan hastaların yaklaşık %5'inin yalnızca manik epizotlar (unipolar mani) yaşadığı tahmin edilmektedir, ancak bu hastalardan bazılarında ileri yaşlarda majör depresyon epizotları gelişebilir ve subklinik depresyon olabilir. Bu hastalarda hipomanik belirtiler görülürken stabilite bozulur ve iyileştirmek için daha fazla müdahaleye ihtiyaç duyulur (örneğin, ilaç değiştirme) (Vieta ve ark., 2018). Psikoz, bipolar I bozukluğu olan bireylerde de ortaya çıkabilir ve akut manik epizodu olan hastaların %75'e kadarında ortaya çıktığı tahmin edilmektedir (Goodwin ve Jamison, 2007). Yaklaşık 13 yıllık uzun süreli bir takip çalışmasında, bipolar I bozukluğu olan hastaların takip haftalarının %47,3'ünde semptomatik olarak hasta olduğu bulundu; hastalar takip haftalarının %31,9'unda depresif semptomlara sahipti ve hastalar takip haftalarının %8,9'unda manik veya hipomanik semptomlara sahiptir (Judd ve ark., 2002).

2.3.1.2 Bipolar II bozukluğu

Bipolar II bozukluğu, en az bir hipomanik dönem ve bir majör depresif dönem ile karakterizedir. Semptomlar madde veya ilaç kullanımına veya diğer psikiyatrik veya tıbbi durumlara bağlı olmamalıdır. Hastalığın seyri önemlidir, uzun süreli depresyon dönemleri ve periyodik hipomanik semptomları görülmektedir (Vieta ve ark., 2018). Bipolar II bozukluğun ayırıcı tanısı genellikle depresif özelliklerin baskınlığı nedeniyle karmaşıktır. Belki de bu depresyon yükü nedeniyle, genel işlevsel bozulma derecesi ve intihar riski, bu hastalarda daha sık görülmektedir (Merikangas ve ark., 2011). Birkaç boylamsal çalışma, bipolar II bozukluğun, bireyin yaşamı boyunca devam eden istikrarlı bir tanı olduğunu ileri sürmüştür (Coryell ve ark., 1995; Vieta ve Suppes, 2008). Psikotik belirtiler, bipolar II depresif dönemler sırasında ortaya çıkabilir ve hastaların %50'ye varan oranında bildirilmiştir (Goodwin ve Jamison, 2007). 13 yıllık uzun süreli bir takip çalışmasında, bipolar II bozukluğu olan hastaların takip haftalarının %53,9'unda semptomatik olarak hasta olduğu görülmüştür. Hastaların takip haftalarının %50,3'ünde

depresyon ve %1,3'ünde hipomani semptomları vardı. Sendrom altı semptomlar majör depresif semptomlardan üç kat daha sıkı (Judd ve ark., 2003).

2.3.1.3 Siklotimi

Siklotimi genellikle erken yaşlarda sinsi bir şekilde başlayan DSM-IV göre subsendromal düzeyde hem hipomanik hem de depresif semptomların sık ve kısa döngüleriyle karakterize iki yıldan uzun süre duygudurum dengesizliği süren, bipolar bozukluğun bir formudur (Vieta ve ark., 2018). Bazı çalışmalar, siklotimi teşhisi konan kişilerin $\geq$ %30'unun bir bipolar bozukluk, ağırlıklı olarak bipolar II bozukluk geliştirdiğini tahmin etmektedir (Hantouche ve ark., 1998).

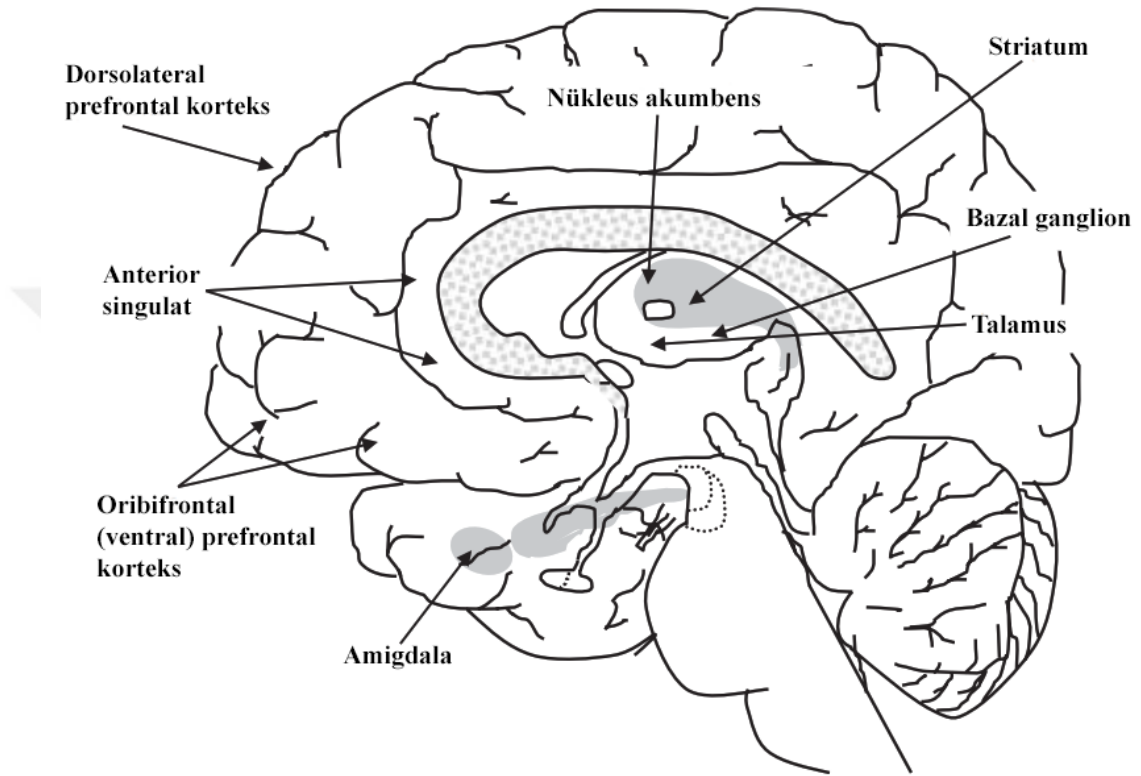
2.3.1.4 Diğer tanımlanmış bipolar ve tanımlanmamış bipolar ve ilgili bozukluklar

Bipolar ve ilişkili diğer bozukluklar, kısa süreli hipomanik epizotlar (2-3 gün) ve majör depresif epizotlar, yetersiz semptomlu hipomanik epizotlar ve majör depresif epizotlar, daha önce majör depresif epizot olmayan hipomanik epizotlar ve kısa süreli siklotimidir (<2 yıl). Kısa süreli hipomanik atakları ve majör depresif atakları olan kişiler izlenmelidir (Vieta ve ark., 2018).

2.4. Patofizyoloji

Bipolar bozukluk, duygudurum düzenlemesindeki anormalliklerden kaynaklandığı görünmektedir. İnsan duygusal davranışı, karşılıklı olarak dorsal (bilişsel) ağlara bağlı iki ventral prefrontal kortikal ağ tarafından yönetilir. Birlikte, bu ağlar içindeki işlev bozukluğu, muhtemelen bipolar bozukluğun semptomlarının altında yatmaktadır (Strakowski ve Malhi, 2012). Bipolar bozukluk, sağlıklı amigdala fonksiyonunun ve esnekliğin kaybı ile karakterizedir. Bu bozukluktaki ruh hali dönemleri amigdala ve diğer limbik beyin yapılarının ventral prefrontal modülasyonunun kaybını yansıttığı görünmektedir. İnsanın duygusal davranışlarını modüle eden prefrontal kortikal beyin ağlarındaki fonksiyonel ve yapısal anormallikler ile karakterize gelişimsel bir hastalıktır

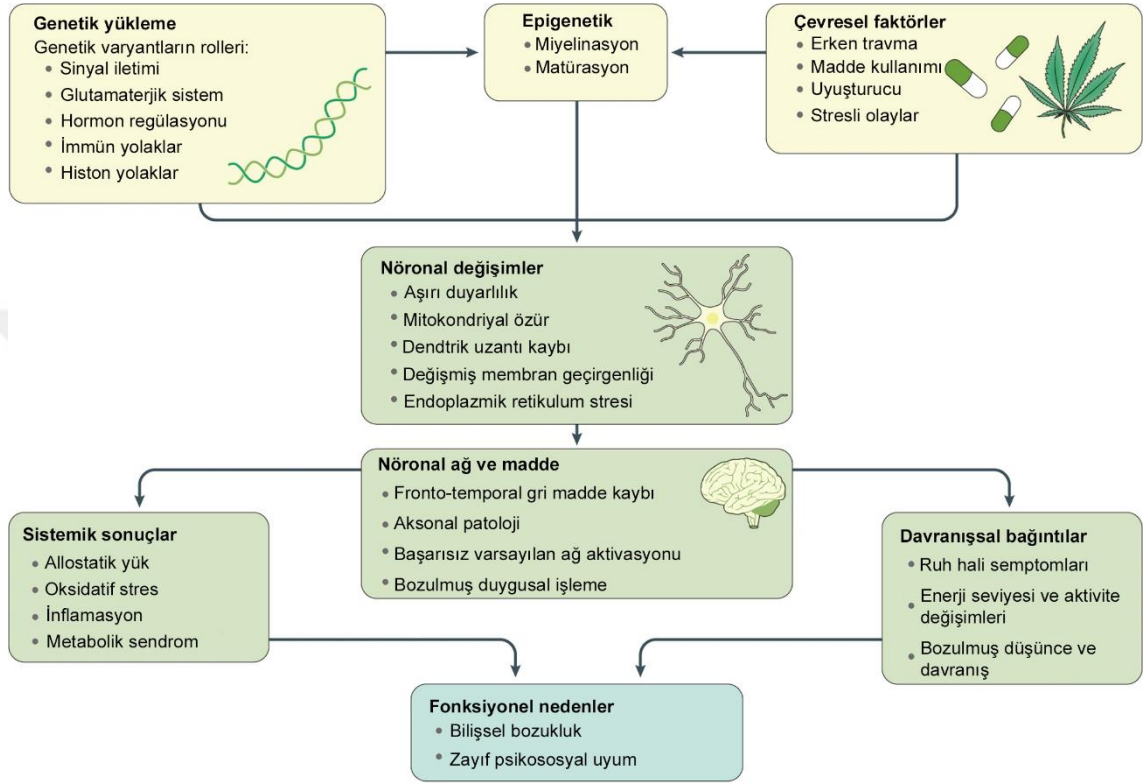
(Pfeifer ve ark., 2008). Bipolar bozukluğun ifadenmesinde rol oynayan kilit bölgeler şekil 2.1.' de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Bipolar bozukluğun ifadenmesinde rol oynayan kilit bölgelerin şeması (Strakowski ve Malhi, 2012)

Bipolar bozuklukların patogenezi ve patofizyolojisi hakkındaki bilgiler, moleküler teknolojilerdeki ilerlemelerle hızlanmıştır. Duygudurum bozukluklarının, serotonerjik, noradrenerjik ve özellikle dopaminerjik yollar dahil olmak üzere monoamin nörotransmitter sistemlerindeki bir dengesizlikten kaynaklanmaktadır (Goodwin ve Jamison, 2007). Mevcut çalışmalar daha çok bipolar bozuklukta prefrontal korteks, hipokampus, amigdala ve limbik sistemin diğer bölgeleri gibi beyin bölgelerindeki sinaptik ve nöral plastisitenin modülasyonuna odaklanmıştır (Grande ve ark., 2010). Bipolar bozukluğu olan hastalardan ölüm sonrası doku incelemesi prefrontal kortekste dendritik omurga kaybı olduğunu göstermiştir (Konopaske ve ark., 2014). Mitokondriyal disfonksiyon, endoplazmik retikulum stresi, nöroinflamasyon, oksidasyon, apoptoz ve

epigenetik değişiklikler dahil olmak üzere nöronal bağlantısalılığı değiştirebilen hücresel ve moleküler değişiklikler de bipolar bozukluklarda incelenmektedir (Berk ve ark., 2011).



Şekil 2.2. Bipolar bozukluğun multifaktöriyal modeli (Vieta ve ark., 2018).

Bipolar bozukluklar kalıtsal psikiyatrik bozukluklar arasında olmasına rağmen hem genetik hem de çevresel faktörler hastalık gelişimine katkıda bulunur. Şekil 2.2’ de bipolar bozukluğun multifaktöriyal modeli olarak açıklanmaktadır. Gen-çevre etkileşimlerine epigenetik değişiklikler aracılık edebilir. Epigenetik değişiklikler, beyin devrelerini değiştiren nöronal değişiklikler yoluyla bipolar bozuklukların gelişimine katkıda bulunabilir. Bu değişiklikler sistemik ve davranışsal olarak bedeni etkileyerek psikososyal ve bilişsel bozulmaya yol açar (Vieta ve ark., 2018).

Kalsiyum sinyal iletimi, glutamaterjik sistem, hormon regülasyonu, mikroRNA’lar, histon ve bağışıklık yolları majör rol oynamaktadır (Forstner ve ark., 2015; O’Dushlaine, 2015). Özellikle hücre içi kalsiyum sinyalinin bipolar bozuklukların

patofizyolojisinde önemli rolü olduğu gösterilmiştir (Berk ve ark., 1994). Diğer araştırma alanları, nöronlardaki aşırı uyarılabilirliği incelemek için, bipolar bozukluğu olan hastalardan türetilen indüklenmiş pluripotent kök hücreler (iPSC)'ler ve bağırsak-beyin ekseninin olası rolünü inceleyen çalışmaları içerir (Mertens ve ark., 2015; Salagre ve ark., 2017; Slyepchenko ve ark., 2017). Aslında, bağırsak mikrobiyota bileşimindeki veya konsantrasyonundaki değişiklikler, immünoinflamatuvar süreçleri, nöronal membran geçirgenliğindeki değişiklikleri ve oksidatif stresi aktive edebilir (Berk ve ark., 2011).

2.5. Bipolar Bozukluğun Genetiği

Bipolar bozukluk, multifaktöriyel kalıtım gösteren yaygın ve nadir varyantlar gibi genetik faktörler ve çevresel faktörlerin katkıda bulunduğu bir durumdur (Lichtenstein ve ark., 2009; Muhleisen ve ark., 2014). Bipolar bozuklukların kalıtsallığının % 85'e kadar çıktığı tahmin edilmektedir (Goodwin ve Jamison, 2007), bu psikiyatrik bozukluklar için en yüksek tahminlerden biridir, ancak multifaktöriyel bir gen-çevre etkileşimi modeli bu bozukluğu en iyi açıklamaktadır (Vieta ve ark., 2018). Son 20 yılda, insan genomunu inceleme yöntemlerinde artış olması hastalığın gelişimine katkıda bulunan genlerin tanımlanmasının artmasına yol açtı. Yüksek kalıtsallığı göz önüne alındığında, bipolar bozukluk bu çalışmaların odak noktası olmuştur (Strakowski ve Malhi 2012).

Bipolar bozukluk, birçok ikiz ve evlat edinme çalışmaları tarafından kanıtlanmış, kalıtsal bir hastalıktır. Kalıtım derecesi %80-85 kadar yüksektir (Cardno ve ark., 1999; McGuffin ve ark., 2003). Monozigotik ikizler arasındaki uyum oranları % 40-70 ve dizigotik ikizler için ve % 5-10'dur. Etkilenen iki ebeveynin çocuklarının yaşam boyu bipolar bozukluğa yakalanma riski % 50-65 iken, bipolar bozukluğu olan bir ebeveyni olan çocuklar bipolar bozukluğa yakalanma riski yalnızca % 25'dir. Birinci dereceden bir akraba bipolar bozukluktan muzdaripse, bipolar bozukluk geliştirme riski %5-10'dur. Buna karşılık, etkilenen kişilerden yoksun kişiler % 1'lik bir risk göstermektedir (Rothenhäusler ve Täschner, 2007). Bu, genetik yapının manik-depresif hastalığın gelişimi için çok önemli olduğunu, ancak tek neden olmadığı varsayılmaktadır. Genetik ve çevresel faktörler, bipolar bozukluğun patogenezinin en olası nedenleridir (Kieseppa ve ark., 2004).

2.5.1 Bipolar Bozuklukların Aile Çalışmaları

Aile çalışmaları tipik olarak etkilenen bir bireyle (proband) başlar ve daha sonra aile üyeleri arasındaki nispi hastalık oranlarını belirler (Nurnberger 2012). Goodwin ve Jamison (2007), bipolar bozuklukla ilgili iki aile araştırmasında, ortalama %2'lik birinci derece aile üyelerinin bipolar bozukluğa sahip olduğunu, genel popülasyona göre 10 kat artış olduğunu buldu. Yaklaşık 1980'den beri yapılan araştırmalar, bipolar bozukluğun belirli alt tiplerinin, yani tip I ve II'nin ailelerindeki nispi riskleri daha iyi tanımlamaya çalıştı. Bu sonuçlar tablo 2.1 de özetlenmiştir (Strakowski ve Malhi, 2012). Birinci derece aile üyeleri de iki kat artmış unipolar majör depresyon riski görülür; unipolar majör depresyon, bipolar ailelerde bipolar bozukluğa göre daha yaygındır (Goodwin ve Jamison, 2007).

Tablo 2.1. Aile Çalışmalarından Bipolar Bozukluk ve Unipolar Majör Depresyon Oranları (Yüzdeleri) (Goodwin ve Jamison, 2007)

PROBAND	BDI	BDII	MDD
Bipolar bozukluk I	5.2	3.8	16.6
Bipolar bozukluk II	2.1	6.5	21.6
Majör depresyon	0.8	2.4	20.5
Normal popülasyon	0.1	0.9	7.3

Sonuçta bipolar bozukluğun hiçbir alt tipi, unipolar majör depresyon oranlarının artması ile ilgili değil ancak, her türlü duygudurum bozukluğunun riski, probandın alt tipine bağlı olarak artar. Bipolar bozukluğun özgül kalıtım tipi, mendelyen dominat veya resesif kalıplara benzeyen aktarımdan maternal kalıtımına kadar aileler arasında farklılık gösterdiğinden belirsizliğini korumaktadır. Bu değişkenlik poligenlerin birlikte etki etmesi sonucunda oluşabilir (Strakowski ve Malhi, 2012).

2.5.2 İkiz Çalışmaları

Bipolar bozukluk aileler arasında daha sık görülse de, aileler hem genleri hem de ortak bir çevreyi paylaştıkları için bu durum mutlaka genetik olduğu anlamına gelmez. Sonuç olarak, çevre bu durumun birincil nedeni olabilir. Monozigotik ikizleri (genlerinin %100'ü ortak olan), dizigotik ikizlerle (diğer kardeşler gibi genlerinin yalnızca %50'sini paylaşan) karşılaştıran çalışmalar, genetiğin çevreye katkısını açıklığa kavuşturmak için bir yaklaşım sunmaktadır. Bipolar bozukluk genetik ise, monozigotik (özdeş) ikizlerin, dizigotik (çift yumurtalı) ikizden daha sık etkilenmesi beklenir. Bipolar bozukluk oranları hem bipolar I hem de II bozukluk alt tipleri için monozigotiklerde dizigotik ikizlere göre çok daha yüksektir. Monozigotik ikizler için, bir ikizde bipolar bozukluk varsa, diğerinde bipolar bozukluk gelişme riski % 70-80'dir. Dizigotik ikizler için bu risk % 15-25 aralığındadır. Bu farklılıklara dayanarak, bipolar bozukluğun genetiği % 80-85 oranında yüksek bir kalıtım göstermesi beklenebilir. Yine de %100 olmadığı için riskin bir kısmı (% 15-20) çevresel olarak kalır. Çevresel faktörler henüz tanımlanmamıştır ancak travma veya madde bağımlılığı gibi önemli nörobiyolojik stresleri içerebilir. (Bertelsen ve ark., 1977).

2.5.3 Evlat edinme çalışmaları

Bipolar bozukluğun gelişiminde genetik ve çevresel faktörlerin göreceli katkılarını çözmek için alternatif bir yaklaşım olarak evlat edinme çalışmalarını kullanmaktır. Evlat edinme çalışmaları, bipolar bozukluk riskinin çevresel değil de öncelikle genetik olması durumunda, evlat edinilen çocukların bipolar bozukluk oranlarının evlat edinen ebeveynlerden ziyade biyolojik olanları yansıttığı öngörülmektedir. Bu çalışmalar, evlat edinen ve biyolojik ebeveynler tarafından yetiştirilen bipolar ve sağlıklı probandları tanımlamayı ve ardından her kombinasyonun akrabalarındaki bipolar bozukluk oranlarını incelemeyi içermektedir. Bu çalışmalar zor olduğundan çok az sayıda çalışma yapılabilmiş, ancak sonuçlar tutarlıdır. Evlat edinen ailelerde yetiştirilen bipolar probandlar daha yüksek oranlarda bipolar bozukluk sergilemektedir. Bu sonuçlar ayrıca bipolar bozukluk geliştirme riskinin öncelikle genetik olduğunu desteklemektedir (Bienvenu ve ark., 2011; Nurnberger 2012).

2.5.4 Bağlantı Çalışmaları

Bağlantı çalışmaları, aileler içinde polimorfik marker ile etiketlenerek belirli bir genomik bölgede bir araya gelen lokusları belirlemeye çalışır. Bağlantı, bir kromozom üzerinde birbirine yakın bulunan genlerin mayoz bölünme sırasında birlikte kalıtılma eğilimi anlamına gelir, çünkü geçiş sırasında ayrılma olasılıkları daha düşüktür. İki gen arasındaki uzaklık, yavrularda genellikle bağlantılı iki genetik özelliğin kalıtım şekline ve konumuna ve iki özelliğin bağlantısındaki bozulma yüzdesine bakılarak hesaplanabilir. Yavrularda, her iki özellik de %50'den daha uzakta değilse genlerin “bağlı” olduğu söylenebilir. İnsanlarda kromozomlar, her bir ebeveynden miras alınan bir dizi kromozomla, yani genlerin toplam tamamlayıcısının yarısı ile çiftler halinde bulunur. Sonuç olarak, her gen iki kopya halinde temsil edilir; bu gen çiftlerinin her birinin bir üyesine alel denir. Sperm ve yumurta oluşumu sırasında, her bir ebeveynden yalnızca bir alel sağlamak için kromozom çiftleri ayrılır, böylece döllenme sırasında birleştiğinde tam bir gen tamamlanır. Gamet oluşumu sürecinde, kromozomlar ayrıldıkça (mayoz), genler bir kromozomdan diğerine “çaprazlanır” ve böylece büyükanne ve büyükbabaların her birinden karışık gen kombinasyonları sağlar. Genlerin bu rekombinasyonu rastgele değildir; birbirinden uzaktaki genlerin çaprazlama (yeniden birleştirme) olasılığı birbirine yakın genlerden daha fazladır. Bu durum “bağlantılı” olarak kabul edilir, böylece alellerin bu kopyaları tipik olarak birlikte aktarılır. Bağlantı çalışmalarının temelini oluşturan, genler arasındaki mesafelere dayanan rekombinasyondaki bu değişkenliktir (Nurnberger 2012).

Bir bağlantı haritası, her bir kromozom boyunca belirli bir fiziksel mesafeden ziyade, bilinen genlerinin veya genetik belirteçlerinin rekombinasyon frekansı açısından birbirlerine göre konumunu gösteren bir genetik haritadır. Bağlantı haritalama, genetik hastalıklara neden olan genlerin yerini belirlemek için kullanılabilir, ancak bu eski bir yaklaşımdır. Başka bir deyişle, bir genetik harita, homolog kromozomların çaprazlanması sırasında belirteçler arasındaki rekombinasyon frekanslarına dayanan bir haritadır. İki genetik marker arasındaki rekombinasyon sıklığı ne kadar büyükse, birbirlerinden o kadar uzak olmaları gerekir. Markerlar arasındaki rekombinasyon sıklığı ne kadar düşükse, aralarındaki fiziksel mesafe o kadar küçük olur. Doğruluğu kanıtlanmış veya varsayılan kodlamayan DNA dizileri (örn. mikro uydular) veya RFLP'ler (kısıtlama parçası uzunluk polimorfizmleri) kullanılır. Genetik haritalar, halihazırda bilinen belirteçlerin genetik

bağlantısını test ederek araştırmacıların diğer genler gibi diğer markerları bulmasına yardımcı oldu.

Newton E. Morton, insan, hayvan ve bitki popülasyonlarında bağlantı analizi için sıklıkla kullanılan istatistiksel bir test olan LOD skorunu geliştirdi (Morton 1995). LOD puanı, eğer iki lokus gerçekten bağlantılıysa, test verilerini elde etme olasılığını, aynı verileri tamamen şans eseri gözlemleme olasılığıyla karşılaştırır. Pozitif LOD puanları bağlantının varlığını desteklerken, negatif LOD puanları bağlantının daha az olası olduğunu gösterir. Bağlantı çalışmaları, belirli lokusların ailelerde bipolar bozukluğun ortaya çıkmasıyla ilişkili olup olmadığını belirlemek için kromozomlar boyunca yer alan DNA markerlarındaki (lokuslar) farklılıkları ölçer. Bir belirtecin bipolar bozukluğa bağlı olma olasılığı, bağlantı oranlarının veya LOD puanının logaritması olarak hesaplanır. Logaritmik olduğu için, 1.0'lık bir LOD puanı, 10 kat daha olası olduğu anlamına gelir. 3'ten büyük LOD puanları anlamlı kabul edilir (Griffiths ve ark., 1993). İlk bağlantı çalışmaları, bipolar bozukluğun potansiyel genetik belirteçlerini tanımlanmıştır. Bir belirteç zorunlu olarak bir gen olmadığından, sadece bipolar bozuklukla ilişkili olabilecek bir genin yakınındaki kromozomun bir parçası olduğundan, bağlantı çalışmaları hastalığın genetik temelini en basit veya az düzeyde anlaşılmasını sağlar. Bağlantı çalışmaları, muhtemelen 6, 8, 13 ve 22 kromozomlarının kısa (q) kolları ve kromozom 16'nın uzun (p) kolları üzerinde bipolar bozukluk ile ilişkili belirteçleri tanımladı. Bu veriler, bipolar bozukluğun genetik temeli için bilgi sağlarken ilgili olabilecek spesifik genleri tanımlamamıştır. Birden çok kromozomda önemli belirteçlerin ortaya çıkması, bipolar bozukluğun poligenetik olduğu, yani birden çok genin birleşik risklerinden kaynaklandığını ortaya çıkarmıştır (Nurnberger 2012).

2.5.5 Asosiyasyon Çalışmaları

Asosiyasyon çalışmaları, bipolar bozukluk gibi karmaşık özellikleri araştırmak için önemli yöntemlerdir. Bu yöntem, bağlantı çalışmalarına kıyasla daha küçük etki boyutlarını tespit eder. Asosiyasyon çalışmaları genellikle vaka-kontrol çalışması olarak gerçekleştirilir. Bir alel marker ile bir popülasyon içindeki hastalık arasındaki ilişkiyi araştırırlar. Asosiyasyon yaklaşımı, etkilenen bireylerde bir gen polimorfizminin sıklığının ve genel popülasyondaki alelik dağılımı temsil eden bir kontrol grubu veya

tamamen etkilenmemiş bireylerin karşılaştırılmasını içerir. Vaka-kontrol çalışması, ilgili hastalığın var olduğu bilinmeyen nüfus sınıflandırması nedeniyle yanlış asosiyasyon ihtimali taşır. Bu durum, aile temelli asosiyasyon çalışmaları ile önlenabilir. Popüler bir aile temelli asosiyasyon çalışma yöntemi, aktarım dengesizliği testidir. Etkilenen bireyde, tesadüfen beklenenden daha fazla marker alelinin aşırı aktarımı için yapılan bir testtir. Aile temelli asosiyasyon çalışmaları, gen-çevre etkileşimlerinin incelenememesi ve örneklem büyüklüklerinin toplanmasının zor olması gibi dezavantajlara sahiptir (Craddock ve ark., 2001).

Bağlantı çalışmaları bipolar bozuklukla ilişkili potansiyel belirteçleri tanımlar, ancak spesifik genleri tanımlayamaz. Asosiyasyon çalışmaları, önce bipolar bozukluğun nörobiyolojisine veya bir genin varsayılan bir markera yakın olduğunun bilindiği bağlantı çalışmalarına dayanarak potansiyel olarak ilgili genleri tanımlayarak genin bipolar bozuklukla ilişkili olup olmadığını değerlendirir. Genellikle bu çalışmalar bir proband ve trio (üçlü) denilen iki ebeveyn içerir ve bipolar bozukluğun ilgili genle ilişkisini belirlemek için birden fazla trio üzerinde çalışır. GWAS, örneğin bipolar bozukluk gibi karmaşık özelliklerle genetik ilişkileri tanımlamak için tasarlanmış tüm genom boyunca genetik polimorfizmlerin incelenmesidir. Son on yılda, DNA çip teknolojisi ile milyonlarca SNP büyük numunelerde aynı anda değerlendirilebilmesi mümkün hale geldi. SNP, yüksek oranda korunmuş bir DNA'da insanlar arasında değişkenlik gösteren küçük DNA alanlarıdır. Genellikle vaka kontrol çalışmaları olarak gerçekleştirilir. Hastalığı olan bir grubun genomu ile sağlıklı bir kontrol grubunun genomu genotiplenir, yani dizilenir. Daha sonra tespit edilen gen varyant frekansları, özel markerların oluşumu, özel yazılım programaları ile vakalar ve kontroller arasında karşılaştırılır (Nurnberger 2012). Olgu grubunda belirli bir gen polimorfizmi daha sık ise, polimorfizm hastalıkla ilişkilidir. GWAS, özel varsayılan genleri seçme olmaksızın, bozukluklarla ilişkili gen polimorfizmlerini tespit etmenin mükemmel bir yoludur. Ayrıca özellikle psikiyatrik genetikte gerekli olan küçük etkili genleri bile tespit etmede güçlüdürler (Pearson ve Manolio, 2008). GWAS, genomdaki hemen hemen her genin incelenmesine izin verir sınırlandırıcı durumu binlerce veri noktasının istatistiksel olarak yorumlanmasıdır. Etkili olması için çalışma örnek sayısının çok büyük olması gereklidir. Bu yöntemler, genel olarak psikiyatrik bozuklukların ve özel olarak bipolar bozukluğun araştırılmasına uygulanmıştır. Nurnberger tarafından bildirildiği gibi, bu yöntemler kullanılarak bipolar

bozukluğun ifadesinin altında yatan potansiyel olarak birkaç aday gen tanımlanmıştır. Bununla birlikte, bu sonuçların hiçbiri, bipolar bozukluğun belirli bir nedenini açıklayamamıştır (Strakowski ve Malhi 2012). Asosiyasyon çalışmalarında bazı aday genler Tablo 2.2’de listelenmiştir.

Tablo 2.2. Asosiyasyon çalışmalarında bazı aday genler (Nurnberger 2014).

Gen Adı	İşlevi
DAOA	Glutamat sinir iletimi
BDNF	Nörogenez ve beyin gelişimi
DISC1	Nöron mikrotübül oluşumu
5HTT	Serotonerjik sinir iletimi
COMT	Monoamin metabolizması
MAOA	Monoamin metabolizması
TPH1&2	Serotonin sentezi
ANK3	Sodyum kanal yapısını etkiler
CACNA1C	Kalsiyum kanalı işlevi

D-Amino Asit Oksidaz Aktivatörü (*DAOA*): *DAOA* işlevi, varsayılan nörotransmitter serini oksitleyen iki etkileşimli genden (G30 ve G72 olarak adlandırılır) kaynaklanır. Serin, N-metil-D-aspartat (NMDA) glutamat reseptörünü aktive eder. Bipolar bozuklukta serinle ilgili çeşitli klinik deneyler yapılmış ve tutarsız sonuçlar elde edilmiştir. Gen ayrıca dendrit dallanması ile de ilişkilidir, bu nedenle beyin gelişiminde rol oynayabilir.

Beyin Türevli Nörotrofik Faktör (*BDNF*): *BDNF*, beyin gelişimi ve nörojenezde kritik bir rol oynayan, yaygın olarak çalışılan bir nöronal büyüme faktörüdür. Farklı *BDNF* alelleri ile ilişkiler, bipolar bozukluk da dahil olmak üzere bir dizi psikiyatrik ve nörolojik hastalıkta bulunmuştur.

Şizofrenide Bozulmuş 1 (*DISC1*): *DISC1* orijinal olarak genetik translokasyonu ve birden fazla şizofreni vakası olan bir İskoç ailesinde izole edilmiştir. Sonraki çalışmalar, *DISC1* alelik varyantlarının bipolar bozukluk dahil olmak üzere diğer psikiyatrik durumlarla

ilişkili olduğunu buldu. *DISC1*'in nöronlarda mikrotübül gelişimini kontrol ettiği ve böylece beyin gelişimine katkıda bulunduğu görülmektedir.

Serotonin Taşıyıcı (*5HTT*): serotonerjik sinir iletimindeki anormallikler genellikle majör depresyon ve daha az ölçüde bipolar bozukluk ile ilişkilendirilmiştir.

Katekol-O-Metil Transferaz (*COMT*): *COMT*, her ikisi de bipolar bozuklukta anormallikler gösteren dopamin ve norepinefrin metabolizmasında önemli bir rol oynar. *COMT* alelik varyantları, bir dizi bilişsel süreçle ve farklı psikiyatrik tanılar arasında ilişkilendirilmiştir, bu da bipolar bozukluk için çok az özgünlük olduğunu düşündürür.

Monoamin Oksidaz A (*MAOA*): *MAOA*, belirtildiği gibi bipolar bozukluğun ifadesinde rol oynayabilen serotonin, dopamin ve norepinefrini metabolize eder.

Triptofan Hidroksilaz (*TPH1* ve *2*): Bu iki enzim, serotonin sentezinde hız sınırlayıcı bir adım olarak triptofanın başlangıç metabolizmasını kontrol eder.

Ankyrin 3 (*ANK3*): Bu gen, sodyum kanallarının oluşumunda rol oynayan yapısal bir zar proteinini kodlar. Sodyum taşınması, nöronal aksiyon potansiyelinin ve dolayısıyla nöronal iletişimin oluşumunda merkezidir.

CACNA1C: Bu kalsiyum kanalı geni, kalsiyum fonksiyonu ile ilişkilidir. Kalsiyum metabolizmasındaki anormallikler bipolar bozuklukta en sık görülen bulgular arasındadır ve ayrıca lityum için potansiyel bir etki mekanizmasını temsil eder.

GWAS'ta tespit edilen yaygın varyantlara ek olarak, yüksek penetrasyona sahip olmaları ve bu nedenle hastalık riskini artırmaları durumunda nadir varyantlar da hastalık gelişimi ile ilgili olabilir. Nadir varyantlar, genomik boyutlarına göre tek nükleotid varyantları, daha küçük eklemeler ve delesyonlar ve daha büyük kopya numaralı varyantlar (CNV'ler; genellikle birkaç geni etkileyen 1 kb ila 3 Mb'lık büyük DNA dizilerinin delesyonları veya duplikasyonları) olarak sınıflandırılır. Şimdiye kadar, en kapsamlı sonuçlar CNV çalışmaları için mevcuttur, ancak şizofreni, otizm spektrum bozukluğu ve zihinsel yetersizlik gibi diğer nöropsikiyatrik durumlarla karşılaştırıldığında, bipolar

bozukluklardaki bu çalışmalar sağlam sonuçlar vermemiştir (Vieta ve ark., 2018). Bazı alışmalar, bipolar bozukluğu olan hastalarda nadir CNV'lerin biriktiğini göstermiştir (Malhotra ve ark., 2011; Priebe ve ark., 2012). Ancak, bu bulgular her zaman yeniden tekrarlanamamıştır. Bir meta-analiz,  CNV ile daha önce şizofreni ile ilişkili olan bipolar bozukluklar (1q21.1 ve 16p11.2'deki tekrarlar ve 3q29'daki delesyonlar (Green ve ark., 2016)) arasında bir ilişki olduğunu bildirdi. GWAS ve CNV çalışmalarına ek olarak, bipolar bozukluklara yönelik yeni nesil dizileme yaklaşımlarının yeni nadir varyantları keşfetmesi ve önceki bulguları desteklemektedir (Vieta ve ark., 2018).

2.5.6 Aday Genler

Duygusal bozuklukların ana modeline onlarca yıldır "nörotransmitter dengesizlik teorisi" hkim olduğundan, birçok araştırılmış aday genin nörotransmitter sistemlerine (serotonerjik, noradrenerjik, dopaminerjik, GABAerjik ve glutamaterjik sistem) ve biyojenik amin modülasyonuna (*rneğin, Monoamin oksidaz-A (MAOA), Katekol-O-metiltransferaz (COMT) ve Tiptofan Hidroksilaz 1 (TPH1)* için kodlayan genler) ait olduğu görülmüştür. Bipolar bozuklukta sirkadiyen ritimler sıklıkla bozulmuştur, bu nedenle "saat genleri" de benzer şekilde araştırmanın en önemli noktaları olmuştur. Büyüme hormonları, bipolar bozukluk araştırmalarının yanı sıra Lityum sinyal iletimi ile ilgili genlerin umut verici bir başka bölümüdür. GWAS dönemi, en yüksek duyarlılık genlerinin birincil olarak klasik, beklenen sistemlere ait olmadığını açıkladı. Bipolar bozukluk, birçok aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları ve modern genetik yaklaşımlarla kanıtlanmış, oldukça kalıtsal bir hastalıktır. şimdiye kadar birçok duyarlılık genleri belirlendi. En iyi aday genler, iyon kanalı grubuna ve iyon kanalıyla ilişkili proteinlere aittir. Özellikle *ANK3* ve *CACNA1C*, ilgili genlerdir. *CACNA1C*, L tipi voltaj kapılı kalsiyum kanalının alfa1C alt birimini kodlar ve diğer önemli işlevlerin yanı sıra sözlü akıcılığı etkiler. *ANK3*, akson başlangıç segmentlerinde voltaj kapılı sodyum kanallarının montajını düzenleyen bir adaptör proteini kodlar. şimdiye kadar her iki gen de bipolar bozuklukla genom geniş anlamlı ilişki kanıtı göstermektedir (Sklar ve ark., 2008; Craddock ve ark., 2009). Bağlantı alışması sonucu veya GWAS sonucu olan aday genler tablo 2,3'de verilmiştir.

Tablo 2.3. Bipolar bozukluk için aday genler (bağlantı çalışması sonucu veya GWAS sonucu olan aday genler) (Nurnberger 2012)

Biyojenik amin modülasyonunda yer alan genler		
Gen	Lokasyon	Gen Fonksiyonu
MAOA	Xp11.23	Biyoamin parçalayıcı enzim Monoamin Oksidaz-A (noradrenalin, serotonin ve dopamini parçalar).
COMT	22q11.1-q11.2	Katekol-O-metiltransferaz Katekolamin nörotransmitterlerin etkisizleştirilmesinde rol oynar. COMT, S-adenozil metiyonin tarafından katekolamine bir metil grubu katar.
TPH1	11p15.3-p14	Triptofan hidroksilaz Triptofanın 5-HT'ye dönüştürülmesini ve biopterine bağımlı monooksijenasyonu katalize eder.
TPH2	12	Serotonin oluşturmak üzere dekarboksile edilir. TPH2, beyinde ifade edilen bir TPH izoformudur.
TH	11p15	Tirozin hidroksilaz Katekolaminlerin sentezindeki ilk ve hız sınırlayıcı adımdan sorumludur (tirozini Dopa'ya dönüştürür).
Serotonerjik sistemin genleri		
Gen	Lokasyon	Gen Fonksiyonu
HTR1A	5q11.2-q13	Frontal korteks, septum, amigdala, hipokampus ve hipotalamusta postsinaptik olarak dağılmış G-protein-bağlı serotonin reseptörü.
HTR2A	13q14-21	LSD gibi halüsinojenler, bu G-proteinine bağlı uyarıcı 5-HT _{2A} reseptörünün agonistleridir, antipsikotikler ise bu reseptör alt tipini inhibe eder. Ayrıca kan damarlarının kasılması ve trombositlerin şekil değiştirmesinde görev alır; Neredeyse tüm polimorfizmler, özellikle en iyi çalışılan HTR2A-SNP C102T olmak üzere çalışmalar negatif sonuçlar gösterdi.
HTR2C	Xq24	5-HT _{2C} reseptörünün aktivasyonu, beynin belirli bölgelerinde dopamin ve noradrenalin salınımını inhibe eder. Ruh halini, kaygıyı, beslenmeyi ve üreme davranışını düzenler.

HTR3A	11q23	5-HT ₃ iyon kanalı reseptörü, nöronlarda hızlı, depolarize edici tepkilere neden olur ve mide bulantısına yol açar. Aynı zamanda öğrenme, biliş ve duygu ile de ilgilidir.
HTR3B	11q23	5-HT ₃ iyon kanalı reseptörü, nöronlarda hızlı, depolarize edici tepkilere neden olur ve mide bulantısına yol açar. Aynı zamanda öğrenme, biliş ve duygu ile de ilgilidir.
HTR4	5q32	Bu G proteinine bağlı reseptör, merkezi sinir sisteminin yanı sıra sindirim sistemi, idrar kesesi, kalp ve adrenal bezde bulunur. 5-HT ₄ agonistleri ayrıca metoklopramid gibi 5-HT ₃ antagonistleri olarak da aktiftir.
HTR5A	7q36.1	Kısmen hücre içi Ca ²⁺ mobilizasyonunun düzenlenmesi yoluyla işlev gören G-proteinine bağlı çok geçişli membran proteini.
SLC6A4 (5-HTT gene, SERT) VNTR polymorphism in intron 2	17q11.1-q12	Serotonin taşıyıcı genin (SERT) 5-HTTLPR polimorfizmi. SERT, sinaptik olarak salınan serotoninin geri alımına aracılık eden serotonin taşıyıcısını kodlar. SSRI gibi antidepresanlar tarafından inhibe edilir.
SLC6A4 (5-HTT gene, SERT) 5- HTTLPR insertion/deletion polymorphism (short and long allele)	17q11.1-q12	Serotonin taşıyıcı geninde 5-HTTLPR polimorfizmi (SLC6A4= 5-HTT)
Dopaminerjik nörotransmitter sisteminin genleri		
Gen	Lokasyon	Gen Fonksiyonu
DRD1	5q35.1	Nöronal büyüme ve gelişmeyi düzenleyen G-protein aracılıklı dopamin reseptör D1. Aynı zamanda bazı davranışsal tepkilere aracılık eder.
DRD2	11q23	G-protein aracılıklı reseptör D2, adenilil siklaz aktivitesini inhibe eder. Bazal ganglionlarda yoğunlaşmıştır, ancak çeşitli yoğunluklarla tüm CNS'ye dağılmıştır. Antipsikotikler tarafından bloke edilir.
DRD3	3q13.3	Dopamin reseptör D3, özellikle limbik bölgede ifade edilir.
DRD4	11p15.5	Dopamin D4 reseptörü- Adenilil siklazı inhibe eden G-protein aracılıklı reseptör. D4

		reseptörleri de antipsikotikler tarafından bloke edilir.
DRD5	4p16.1	Dopamin D5 reseptörü- limbik bölgelerin nöronlarında eksprese edilen G-protein aracılıklı reseptör.
DAT1 (SLC6A3)	5p15	Dopamin taşıyıcısı, dopaminin yanı sıra noradrenalinin küçük bir dereceye kadar geri alınmasına aracılık eder. Bazı antidepresanların hedefi.
Kanalopatiler ve iyon kanalıyla ilişkili proteinler		
Gen	Lokasyon	Gen Fonksiyonu
ANK3	10q21	Ankirin G, akson başlangıç segmentlerinde voltaj kapılı sodyum kanallarının düzeneğini düzenleyen bir adaptör proteindir. Ayrıca nörogenez ve nöroproteksiyonda rol oynar.
CACNA1C	12p13.3	L tipi voltaj kapılı kalsiyum kanalının alfa 1C alt birimi için kodlar.
KCNC2	12q14.1	KCNC2, Shaw ilişkili voltaj kapılı potasyum kanalını kodlar.
P2RX7/4	12q24.31	P2RX7/4, mikrogial hücreler tarafından 2-araşidonoilgliserol üretiminde yer alan bir purinerjik ATP bağlayan kalsiyum kanalı reseptörünü kodlar.
SLC39A3	19p13.3	Çinko geri alımı için kanal.
Büyüme hormonları, beyin gelişimi ve nöronal büyüme		
Gen	Lokasyon	Gen Fonksiyonu
EGFR	7p12	Neuregulin1'i bağlayan epidermal büyüme faktörü reseptörü.
BDNF	11p13	BDNF, nöronal göç, serotonerjik akson büyümesi, sinaps oluşumu, nöronal hayatta kalma ve büyüme ile ilgilidir. Aynı zamanda sinaptik plastisite ve hafızanın ana düzenleyicisidir. BDNF'nin yanında tek başına antidepresan etkisi vardır.
NCAM1	11q23.1	Nöral hücre adezyon molekülü 1, nöronal büyüme ve yolak oluşumunda yer alır.
DISC1	1q42.1	Bazı ailelerde transloke olduğu için “şizofreni 1'de bozulmuş” keşfedildi. DISC1 geni, GSK3beta/beta-katenin sinyalinin modülasyonu yoluyla nöronal progenitor proliferasyonunu düzenler.

		Mikrotübüller boyunca sinaptik vezikül taşınmasının artırılmasının yanı sıra sinaps bileşimini ve işlevini modüle eder.
NRG1	8p12	Hücre-hücre etkileşimlerine aracılık eder ve çoklu organ sistemlerinin büyümesinde ve gelişmesinde kritik roller oynar. Şizofreni yatkınlığında da yer alır.
IGF1	12q23.2	İnsülin benzeri büyüme faktörü, işlev ve yapı bakımından insüline benzer. IGF1 birçok büyüme etkisine aracılık eder.
Sirkadyen Genleri		
Gen	Lokasyon	Gen Fonksiyonu
PER3	1p36.23	Per proteinleri Cry1 ve Cry2 ile ilişkilendirilir. Fosforile Cry ve Per protein kompleksleri çekirdeğe girer ve Arntl-Npas2 veya Arntl-Clock heterodimerlerini bağlayarak kendi transkripsiyonlarını baskılar.
ARNTL (Bmal1)	11p15	Arntl, Npas2 ile heterodimer oluşturur ve MAOA'nın promotor ebox'larına bağlanır. Bu, MAOA'nın transkripsiyonuna ve son olarak dopaminin inaktivasyonuna ve dopaminin promanik etkisinin inhibisyonuna yol açar. Arntl ayrıca diğer sirkadyen genlerinin transkripsiyonunu da aktive eder.
CRY1	12q23-q24.1	CRY genleri, SCN'nin retina ve tempo düzenleyici elemanlarındaki memeli sirkadiyen fotoreseptörleri olan kriptokromları kodlar.
CSNK1ε		Kazein kinaz 1 delta ve Kazein kinaz 1 epsilon, Sirkadiyen osilatörün çekirdek genlerini fosforile eder (Per1, Per2, Per3 ve Cry1, Cry2, Cry3). PER genlerinin fosforilasyonu, sirkadiyen döngüde hızı belirleyen bir adımdır ve döngü uzunluğunu modüle eder.
CLOCK	4q12	Bir Clock ve Arntl dimeri, birçok saat geninin (CRY1 ve 2 ve PER 1-3 genleri dahil) ana transkripsiyonel aktivatörüdür. Clock ve Arntl, REV-ERBa geninin transkripsiyonunu aktive eder. Clock, başka bir saat geni ürünü olan Dbp'nin transkripsiyonunu etkinleştirir.

NRIDI (REV-ERBa gene)	17q11.2	Gen ürünü, ARNTL, CLOCK ve NPAS2'nin transkripsiyonunu inhibe eder. Döngüsel ARNTL transkripsiyonunun ana düzenleyicisidir. Lityum, NRIDI'nin bozulmasına yol açar.
Lityum sinyal iletim yolağı genleri		
Gen	Lokasyon	Gen Fonksiyonu
DGKH	13q14.11	Diasilgliserol kinaz-η, lityuma duyarlı fosfatidil inositol yolağındaki anahtar bir protein.
SORCS2	4p16.1	SORCS2, Lityum yolağında yer alan "Sortilin ile ilişkili VPS10 domain içeren reseptör 2"yi kodlar
DFNB31	9q32-q34	Lityum iletim yolaklarında da yer alan Whirlin'i kodlar.
PDE10A	6q27	Enzimin fosfodiesteraz 10A-Antagonistleri şu anda klinik test aşamasındadır.
NXN	17p13.3	Nükleoredoksin, ruh hali dengeleyici ilaçların etki mekanizmasında önemli bir rol oynaması beklenen Wnt-β-katenin sinyalini inhibe eder.
Glutamaterjik nörotransmitter sisteminin genleri		
Gen	Lokasyon	Gen Fonksiyonu
GRIN2B	12p12	Na ⁺ , K ⁺ ve Ca ²⁺ için geçirgen bir iyon kanalı olan ve beyin boyunca uyarıcı sinapslarda bulunan iyonotropik NMDA glutamat reseptör 2B alt birimi.
GRIA1	5q31.1	Ligand kapılı iyonotropik AMPA glutamat reseptörü.
GRM3	7q21.1-q21.2	Metabotropik glutamat reseptörü 3
GRM7	3p26.1-p25.1	Metabotropik glutamat reseptörü 7
GRIK4	11q22.3	Kainate-tip glutamat reseptörü
GABAerjik nörotransmitter sisteminin genleri		
Gen	Lokasyon	Gen Fonksiyonu
GABRB1	4p12	Heteromerik pentamerik ligandgated iyon kanallarının GABA-A reseptör gen ailesinin üyesi. GABA-A reseptörleri, barbitüratların, benzodiazepinlerin ve etanolün etki bölgesidir. Her gen, GABA-A reseptörünün bir alt birimini kodlar.
GABRA3	Xq28	
GABRA5	15q11-q13	
Sinyal iletimi		
Gen	Lokasyon	Gen Fonksiyonu

GRK3	22q12.1	Bir beta-adrenerjik reseptör kinaz olan G-protein reseptör kinaz 3.
PTGFR	1p31.1	Prostaglandin-F-reseptörü. Korpus luteumda luteolizi aktive eder ve uterusu düz kas kasılmasında yer alır.
HPA eksen ve stres		
Gen	Lokasyon	Gen Fonksiyonu
CRH	8q13	Kortikotropin salgılatıcı hormon.
Hücre adezyonu		
Gen	Lokasyon	Gen Fonksiyonu
TSPAN8	12q14.1-q21.1	İntegrinlerle kompleksler oluşturan ve hücre gelişimi, aktivasyonu, büyümesi ve motilitesinin düzenlenmesinde rol oynayan sinyal transdüksiyon olaylarına aracılık eden hücre yüzeyi proteini.
JAM3	11q25	Junctional adezyon molekülü
PDLIM5	4q22	Çizgili kaslarda protein kinazları Z diskinde bağlayan iskele proteini. Kardiyomiyosit genişlemesinde ve uyarıcı sinapsların postsinaptik büyümesinin kısıtlanmasında işlevler.
NCAN	19p12	Hücre dışı bir glikoproteini kodlayan NCAN, adezyon ve migrasyonda rol oynar.
Mitoz, tümör oluşumu ve DNA onarımı/DNA stabilitesi		
Gen	Lokasyon	Gen Fonksiyonu
GNL3	3p21.1	Guanin nükleotit bağlayan protein benzeri 3, p53 ile etkileşime girebilir ve tümör oluşumunda yer alabilir.
PALB2	16p12.2	Kromatin ve nükleer matris dahil olmak üzere kilit nükleer yapıların kararlılığında yer alır. BRCA2'nin bağlayıcı eşlikçisi ve yerelleştiricisi. PALB2, DNA hasarı yanıtında BRCA1 ve BRCA2'yi birbirine bağlar.
NEK4	3p21.1	Mitozda mikrotübül birlikteliğine dahil gibi görünen NIMA ile ilişkili kinaz 4.

BRCA2	16p12.2	Özellikle çift sarmallı DNA onarımı için homolog rekombinasyon yolu yoluyla genom stabilitesinin korunmasında yer alır.
Diğerleri		
Gen	Lokasyon	Gen Fonksiyonu
G72/G30 (DAOA)	13q13-q14	Mitokondriyal fonksiyon ve dendritik dallanma ile ilgilidir. NMDA tipi glutamat reseptörlerinin bir aktivatörü olan gliotransmitter D-serin'i parçalayan D-amino asit oksidaz aktivatörü.
CHMP1.5	18p11.2	Kromatin modifiye eden protein 1B
GCHI	14q22-24	Tirozin ve triptofan hidroksilaz için doğal bir kofaktör olan tetrahidrobiopterinin biyosentezinde hız sınırlayıcı enzim.
NAPG	18p11	Hücre içi zar füzyon aparatına ait gibi görünen çözünür NSF.
MYO5B	18q21	Plazma zarı geri dönüşümünde yer alan miyozini kodlar
SYN3	22q12.3	Sinapsin gen ailesinin üyesi. Sinaptik veziküllerin sitoplazmik yüzeyi ile ilişkilendirilen nöronal fosfoproteinler. Sinaptogenezdeki rolü.
DTNBP1	6p22.3	Dysbindin, organel biyogenezinde bir role sahiptir ve melanozomlar, trombosit yoğun granüller ve lizozomlar ile ilişkilidir.
TRANK1 (LBA1)	3p22.2	Tetratrikopeptid tekrarı ve ankirin tekrarı içeren protein. Kesin işlev hala belirsiz.
LMAN2L	2q11.2	Lektin, mannoz bağlayıcı 2 benzeri
MARK1	1q41	MAP/mikrotübül afinite düzenleyici kinaz.

SLC22A16	6q21-q22.1	Karnitin taşıyıcı
BRD1	22q13.33	Bromodomain içeren 1
DCTN5	16p12.2	Dynactin, hücre içi taşımada yer alır. Şizofrenide Bozulmuş 1 (DISC1) gen ürünü ile etkileşime girer
NDUFAB1	16p12.2	NADH dehidrojenaz, mitokondriyal solunum zincirinin kompleks I alt birimi
ITIH1	3p21.2-p21.1	Bir serin proteaz inhibitörünün ağır zincirini kodlar.
ITIH3	3p21.2-p21.1	Hücre dışı matris stabilizasyonunda yer alan yapısal olarak ilişkili plazma serin proteaz inhibitörlerinin bir ailesi olan inter-alfa-tripsin inhibitörlerine (ITI) aittir.

2.6. Epigenetik

Diyet, ilaçlar, alkol, hormonlar, yaşam tarzı ve çevresel faktörler, DNA dizisini değiştirmeden kalıtsal özellikleri etkileyebilir. Fonksiyonel değişiklikler, genel olarak transkripsiyon ve gen ekspresyonunda bir değişikliğe yol açan DNA veya histonların metilasyonu, asetilasyonu, ubiquitination ve fosforilasyonu gibi epigenetik değişikliklerdir. Nöral fonksiyon üzerindeki kalıcı etkiler, DNA'daki epigenetik değişikliklerden kaynaklanıyor olabilir. Bu değişiklikler genlerimizin sırasını değiştirmeden gerçekleşir. Böylece epigenetik değişiklikler, gen ifadesini değiştirerek vücudumuzu etkiler. Özellikle “epigenom” değişikliğine yol açan sinyal yollarını etkiler. Böylece çevre, gen ekspresyonu için önemli olan DNA segmentlerinin (örneğin promotörler) kimyasal modifikasyonu ile kalıtım ve gen regülasyonu üzerinde bir etkiye sahiptir (Oberlander ve ark., 2008). Özellikle düzenleyici elemanlarda yer alan CpG adacıklarında özellikle sitozin metillenir. Metil grubu, S-adenosil metiyonin tarafından sağlanır. Promotörlerin hipermetilasyonu, genin susturulmasına veya transkripsiyonun

azalmasına yol açar, çok yoğun bir şekilde metillenmişse geri döndürülemez (Bogdanovic ve Veenstra, 2009).

Potansiyel olarak genomumuzun tüm genleri her hücrede ifade edilebilir, çünkü her hücre tüm genomu içinde taşır. Ancak hücreler özelleşmiş olduğundan ve çevreye uyum önemli olduğundan, tüm genler gerekli değildir ve bazılarının susturulması gerekir. Bu, epigenetik modifikasyonla diğer mekanizmalarla birlikte olur. Bu kimyasal değişiklikler birçok konakçı enzim tarafından gerçekleştirilir. DNA metiltransferazlar, DNA metilasyonundan sorumludur ve histonlar, histon asetiltransferazlar (HAT'ler), histon deasetilazlar (HDAC'ler) ve ayrıca metiltransferazlar ve demetilazlar tarafından modifiye edilir (Abdolmaleky ve ark., 2004). Prader Willi ve Angelman sendromu da dahil olmak üzere birçok nörogelişimsel ve nöropsikiyatrik hastalık, epigenetik değişikliklerden ve genomik damgalamadan etkilenir (Horsthemke ve Wagstaff, 2008).

Epigenetik araştırmalar gösteriyor ki; hücreler, genomun zamanlamasını ve ekspresyonunu etkilemek için DNA transkripsiyonunu değiştirir. Bugüne kadar en çok çalışılan epigenetik mekanizmalar DNA metilasyonu ve kromatin yeniden şekillenmesidir. Örneğin patolojik olarak artan CpG metilasyonu ve 5' düzenleyici dizilerde baskıcı kromatin yeniden şekillenmesi, bipolar bozukluğa kalıtsal yatkınlığın bir nedeni olabilir (Mill ve ark., 2008). *BDNF*, *DRD2*, *REELN*, *HTR2A* ve diğer genlerin promotör bölgelerinin metilasyonu, bipolar bozukluğa yatkınlığa yol açar. Ayrıca epigenetik modifikasyona sahip glutamaterjik ve GABAerjik sistemin genleri de psikiyatrik hastalıklara yatkınlığa yol açmaktadır (McGowan ve Kato, 2008; Mill ve ark., 2008). *COMT* promotörünün, enzimin ekspresyonunun artmasına yol açan hipometilasyonu, bipolar bozukluk ve şizofreni için artan yatkınlıktan sorumludur (Abdolmaleky ve ark., 2006). *REELN*'deki epigenetik değişiklikler bipolar bozukluk ve şizofreniye yatkınlık sağlar (Dempster ve ark., 2006). *REELN* promotörünün hipermetilasyonu, nöronal göç ve sinaptogenez için önemli olan Reelin ekspresyonunun azalmasına yol açar (Abdolmaleky ve ark., 2004; Abdolmaleky ve ark., 2005). Bipolar bozukluk için uyumsuz ikizlerde de anormal metilasyon durumu tespit edildi. Özellikle X-kromozomu farklı metilasyon modelleri gösterdi (Rosa ve ark., 2008).

Bipolar bozuklukların kalıtsallığı yüksek olsa da bozuklukların başlangıcını ve seyrini değiştirebilecek çevresel faktörler de dikkate alındığında, bipolar bozukluklardaki rolüne ilişkin literatür sınırlıdır, ancak çeşitli çevresel faktörler tanımlanmıştır. Örneğin, sezaryen doğum, annede grip enfeksiyonu, gebelik sırasında annenin sigara içmesi ve yüksek baba yaşı gibi perinatal risk faktörlerinin bipolar bozukluk riskini artırmasıyla ilişkilendirilmiştir (Frans ve ark., 2008; Parboosing ve ark., 2013; Talati ve ark., 2013; Chudal ve ark., 2014). Ergenlik döneminde esrar veya diğer uyuşturucu maddelerin tüketimi bipolar bozuklukların erken başlamasına ve daha şiddetli seyretmesine yol açabilir (Tohen ve ark., 1998). Ek olarak, bipolar bozukluğu olan çoğu hasta depresif bir epizodla başvurduğundan, hipomanik veya manik epizotları tetikleyebilen duygudurum dengeleyiciler olmaksızın antidepresanlarla tedavi görürler (Pacchiarotti ve ark., 2013). Bu nedenle, antidepresanların kullanımı bipolar bozuklukların maskesini kaldırabilir. Bipolar bozukluklarda ruh hali değişimleriyle ilişkilendirilen diğer tedaviler kortikosteroidler, androjenler, elektrokonvülsif terapi (ECT), izoniazid ve klorokindir (Goodwin ve Jamison, 2007). Bipolar bozukluk riskiyle ilişkilendirilen tıbbi durumlar multipl skleroz, inme, sistemik lupus eritematozus ve endokrin bozukluklardır (Cushing sendromu ve Addison hastalığı gibi) (Goodwin ve Jamison, 2007). Gerçekten de eşik altı hipotiroidizm, hızlı döngülü bipolar bozukluklarla yakından ilişkilendirilmiştir (Bauer ve ark., 1990). Ek olarak, özellikle kıştan ilkbahara ve yazdan sonbahara ve artan ışığa maruz kalma olmak üzere mevsim değişikliği de bipolar bozuklukların seyrini öngörmenin yanı sıra tetikleyiciler olarak tanımlanmıştır (D'Mello ve ark., 1995; Bauer ve ark., 2017).

2.7. Farmakogenetik

Bipolar bozukluklarla ilgili yirmi yıllık yoğun genetik araştırma, etiyolojiye ve bu bozuklukların şizofreni veya majör depresif bozukluk gibi diğer zihinsel bozukluklarla nasıl örtüştüğüne dair anlayışımızı geliştirmeye odaklanmıştır (Budde ve ark., 2017b). Şu anda, bipolar bozukluklarla ilişkilendirilen genetik varyantlar, bireysel riski, bozuklukların seyrini veya ilaçların etkilerini tahmin etmek için kullanılamaz. Ayrıca, bu bozuklukların poligenik doğası, gelecekte deterministik bir tahminin mümkün olmasını olası kılmamaktadır (Goes, 2016). Devam eden çalışmaları dikkate alarak, tahmin ediliyor ki bipolar bozukluklar ve majör depresif bozukluk kombinasyonu için GWAS'tan 100 lokus belirlenecek ve bu durumlar ile 100'den fazla lokus tespit edilmiş olan şizofreni

arasındaki boşluğu daraltacaktır. GWAS, CNV çalışmaları ve yeni nesil sıralama yaklaşımları ile tamamlanmaktadır ve toplu olarak, bu çalışmalardan elde edilen veriler, bipolar bozuklukların ve ilgili özelliklerin altında yatan yollar ve mekanizmalar hakkındaki anlayışımızı geliştirmelidir. Ek olarak, bu veriler potansiyel olarak yeni farmakolojik hedeflerin geliştirilmesini teşvik edebilir veya yenilikçi ilaç yeniden kullanım denemelerine yol açabilir (Vieta ve ark., 2018).

Bipolar bozukluklarla ilgili genetik çalışmaların çoğu etiyolojiye odaklanmış olsa da başka bir araştırma alanı olan farmakogenetik giderek daha fazla ilgi çekmektedir. Farmakogenetik, genetik varyasyonun farmakolojik tedavilerin farmakokinetiği ve farmakodinamiği üzerindeki etkisidir ve prensip olarak kişiselleştirilmiş tıbbı katkıda bulunabilir. Bipolar bozukluklardaki farmakogenetik çalışmalar, küçük örneklemle aday gen çalışmalarını kapsadı ve lityum yanıtına odaklandı. Bu çalışmalar küçük örneklem büyüklükleri ve farklı fenotipleri tanımları nedeniyle tespit edilen bulgular sınırlayıcı olmuştur (Budde ve ark., 2017b).

Bipolar bozukluğun doğası gereği davranışsal olarak karmaşık ve dinamik bir durum olması, bipolar "vakaları" belirlemede zorluğa neden olabilir. Bu nedenle araştırmalar sadece birkaç kişinin teşhisine bağlı olarak zaman zaman yükselmiş ve düşmüştür. Bu zorluğun üstesinden gelmek için, genetik çalışmalara rehberlik edecek endofenotipleri belirlemeye çalıştı. Endofenotipler, stabil, bir hastalıkla ilişkili, doğrudan ölçülebilir ve ideal olarak bilinen nörobiyolojik süreçleri yansıtan biyolojik özellikler olarak tanımlanır. Bugüne kadar, bipolar bozuklukta endofenotipleri tanımlamak zor olmuştur. Potansiyel olarak faydalı bir endofenotip lityum tepkisidir, çünkü lityumun terapötik etkinliği nispeten bipolar bozukluğa ve özellikle maniye özgüdür. Lityum yanıtının ailesel olduğuna ve kromozom 15q ile bağlantılı olabileceğine dair kanıtlar vardır. Bu bulguları genişletmek için assosiasyon yöntemlerini kullanan birkaç büyük çalışma devam etmektedir (Strakowski ve Malhi 2012). Lityum Genetik Konsorsiyumu tarafından 2563 hastayı içeren lityum yanıtı için yapılan en büyük GWAS, uzun kodlamayan RNA'ları AL1573593 ve AL1573594 kodlayan kromozom 21 üzerindeki bir lokus ile anlamlı bir ilişki rapor etmiştir (Hou ve ark., 2016). Ayrıca şizofreni için daha yüksek genetik yüke sahip olan bipolar bozukluğu olan hastalarda lityuma daha zayıf bir yanıt olduğunu bildirilmiştir. (International Consortium on Lithium ve ark., 2018). Bu verilere rağmen, farmakogenetik araştırmaları henüz başlangıç aşamasındadır; daha ileri replikasyon

alışmaları gereklidir ve ilişkili belirteçler ile ifadeleri arasındaki nedensel ilişkilerin değerlendirilmesi gerekir (Vieta ve ark., 2018).

2.8. Bipolar Bozuklukta Hücre Sinyali ve Kalsiyum Metabolizması

Duygudurum bozukluklarında tedavi yanıtı çalışmaları, birçok timoleptik ilacın (rneğin antidepresanlar) reseptör bağlanması ve monoamin sistemleri üzerine etkisini araştırmaktadır. Lityum gibi duygudurum düzenleyicilerin çok az doğrudan hücre reseptörü etkisi vardır. Bu gözlemler, bipolar bozukluğun nropatolojisi, hücre sinyalleşmesi ve epigenetik kontrole yönelik reseptör aktivitesi göstermektedir. Ayrıca, bipolar bozuklukta mitokondriyal disfonksiyonu düşündüren çalışmalar, hücresel metabolizma ve sinyalizasyondaki anormallikler ile tutarlıdır. Bu bulguları açıklayabilecek bir mekanizma, bozulmuş hücresel kalsiyum modülasyonudur. Bozulmuş kalsiyum metabolizması, bipolar bozuklukta en çok görülen bulgulardan biridir. Gen alışmaları, hücresel kalsiyum düzenleyici süreçlerle ilişkili bir gen olan *CACNA1C*'nin belirli alellerinin, bipolar bozukluk geliştirme riski verebileceğini ileri sürmüştür. Yapılan alışmalar, mani ve depresyon sırasında glutamaterjik nörotransmisyonun arttığını ve glutamatın nöronal N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerini açarak hücrelere ve dolayısıyla mitokondriye hızlı kalsiyum akışına yol açtığını ileri sürdü. Mitokondriye çok hızlı bir kalsiyum akışı, özellikle mitokondriyal metabolik süreçler zaten verimsizse, hücrenin birincil enerji molekülü olan ATP'nin üretimini bozabilir. Bu nedenle ventral prefrontal ağlarda artan glutamaterjik nörotransmisyon ile birlikte bozulmuş mitokondriyal kalsiyum düzenlemesi, bipolar bozuklukta gözlenen biyoenerjetik ve fonksiyonel görüntüleme anormalliklerinin altından yatan neden olabilir (Stork ve Renshaw, 2005; Kim ve ark., 2012).

2.9. Farmakoterapi

Bipolar bozukluğun en iyi tedavisi hem tıbbi hem de tıbbi olmayan bileşenleri içerse de etkili psikofarmakoloji gereklidir. Farmakolojik tedaviler, hastalığın afektif evresine göre organize edilir, ancak bu organizasyon, tedavinin evreler arasında bağlantısının kesilmesini önerecek şekilde yorumlanmamalıdır. Onlarca yıllık sınırlı psikofarmakolojik tedavi seçeneklerinden (yani lityum ve geleneksel antipsikotikler) sonra, bipolar hastalığın tüm evrelerini yönetmek için yeni ilaçlarda çarpıcı bir artış olmuştur. Bu ilaçların hiçbirisi tedavi edici değildir ve bir kişi için en iyi ilacı veya ilaç kombinasyonunu belirlemek için deneme yanılma yöntemi gerekli olmaya devam etmektedir. Yeni ilaç geliştirmeye ek olarak, gelecekteki araştırmalar bipolar bozukluk sonuçlarını en üst düzeye çıkarmak için ilaç seçimlerini kişiselleştirmeye odaklanacaktır. İlaçlar kritiktir ve gereklidir ancak en iyi klinik sonuçlar için yeterli değildir, ek tedaviler gereksinim duyulur. Bipolar bozukluğun psikofarmakolojik tedavisi esas olarak Lityum veya antiepileptikler veya antipsikotiklerle duygudurum stabilizasyonuna dayanır (Goodwin ve Jamison 2014).

2.9.1 Spesifik İlaçlar

2.9.1.1 Lityum

Lityumun birkaç etki mekanizması kalsiyum metabolizmasını etkiler. Lityum, ilaçlar arasında terapötik olarak spesifik olması, yani bipolar bozukluğun, özellikle maninin tedavisinde önemli yer etmektedir. Lityum, inositol monofosfatazı inhibe ederek, fosfatidilinositol-4,5-bifosfat (PIP2) ve dolayısıyla inositol-14,5,-trifosfat (IP3) tüketen hücresel inositolü azaltır. IP3, endoplazmik retikulum depolarından kalsiyum salınımını kolaylaştırdığından, düşük IP3 seviyeleri mitokondri üzerindeki kalsiyum yükünü azaltır ve aşırı glutamatın etkilerini dengeler. Bu fosfoinositid sinyal sistemi, hücresel epigenetik ve mitokondriyal kontrolün ana bileşeni olarak hizmet eden protein kinaz C (PKC) aktivitesini de modüle eder. Sonuç olarak, inositol yollarının aracılık ettiği lityum etkileri, klinik iyileşmeye yol açan bir dizi olayı başlatabilir. Aslında, lityum ayrıca NMDA reseptörü NR2B alt biriminin fosforilasyonunu da bastırır, böylece glutamat

kaynaklı kalsiyum akışını daha da modüle eder. Ayrıca mitokondriyal kalsiyum kapasitesini artıran BCL-2'yi (B hücreli lenfoma-2 proteini) artırır.

Bu son gözlemler, lityum uygulamasıyla ilişkili tartışılan bir mekanizmaya işaret etmektedir, lityum bir şekilde sinir koruyucudur. Gerçekten de BCL-2, hücre ölümüne (yani apoptoz) karşı koruma sağlayan süreçleri modüle eder. Lityum ayrıca apoptozu daha da koruyan bir dizi hücre içi sinyal yolunda bulunan bir protein olan glikojen sentaz kinaz-3'ü (GSK-3) de inhibe eder. Monoamin sinir iletimi ile modüle edilen GSK-3, sirkadiyen ritim süreçlerini düzenler ve birçok kritik hücre içi yolu etkiler. Nöronal fonksiyon ve hayatta kalmanın merkezindedir (Schloesser ve ark., 2008; Kim ve ark., 2012). Özet olarak, lityumun etkileri üzerine yapılan çalışmalar, bipolar bozukluğun, nöral plastisiteyi etkileyen anahtar hücre metabolik süreçlerindeki ve hücre içi sinyalleşmedeki eksikliklerden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Son gelişmeler tedavi seçeneklerini artırmış olsa da lityum bipolar bozuklukta en iyi çalışılmış nüks önleyici ilaç olmaya devam etmektedir. Bipolar bozuklukta iyileşmeyi en üst düzeye çıkarmak için genellikle birden fazla ilaç gerekir, ancak üçten fazla ilaç önerilmez (Schulze ve ark., 2010).

2.9.1.2 Geleneksel Antipsikotikler

Lityumun araştırıldığı sıralarda mani durumu için, Fransız doktorlar anestetik olarak klorpromazin kullanıyorlardı ve ajite hastaları sakinleştiriyordu. Daha sonra, iyileşen bir grup ajite psikotik hastada denendi. Geriye dönüp bakıldığında, bu hastaların çoğu muhtemelen psikotik maniden muzdarip olsa da klorpromazinin antipsikotik etkileri hastalığın tedavisi için ilk umut ışığını sağladı. Sonunda, klorpromazin, aynı zamanda etkili olduğu 1973'te bu kullanımı onaylandı. Mani, aşırı dopaminerjik nörotransmisyon durumudur, bu nedenle dopamin antagonistleri, tedavisinde evrensel olarak etkilidir. Birkaç on yıl boyunca, lityum ile birlikte geleneksel antipsikotikler mani için standart tedavilerdi. Bununla birlikte, diğer ilaçlar tanımlandıkça, geleneksel antipsikotikler iki temel nedenden dolayı bipolar bozukluk için gözden düştü. İlk olarak, yeni antipsikotiklere yan etkilerin gelişimi için daha yüksek bir risk verirler ve genel olarak daha az tolere edilebilirler (özellikle klorpromazin gibi düşük etkili antipsikotikler).

İkincisi, konvansiyonel antipsikotiklerin bipolar bozuklukta etkili idame maddeleri oldukları bulunmamıştır; özellikle, depresif nüksleri önlemiyor ve hatta hızlandırabiliyorlardı (Strakowski ve ark., 2001; Goodwin ve Jamison, 2007).

2.9.1.3 Antiepileptikler

1970'lerde Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü 'ndeki (NIMH) araştırmacıların yanı sıra birkaç Avrupa merkezi, bipolar bozuklukta başta karbamazepin olmak üzere antiepileptikleri test etmeye başladı. Epilepsinin klinik seyrindeki benzerliklere (örn. aralıklı epizodlar, semptomlarda ilerleme) dayalı olarak, potansiyel olarak altta yatan ortak hastalık mekanizmalarını temsil ettiği düşünülmüştür. O zamandan beri bipolar ve epileptik bozuklukların ortak etiyopatolojik mekanizmaları paylaşması daha az olası görünse de karbamazepin ile elde edilen ilk başarı, bipolar bozukluğun tedavisinde alternatif yaklaşımlar önermiştir.

- Valproik asit: 1980'lerde valproik asit mani durumunda incelendi ve etkili olduğu bulundu; 1995 yılında bu endikasyon için divalproex sodyum formunda onaylanmıştı ve bipolar bozukluk için hızla reçete edilen en yaygın tedavi haline geldi. Divalproex lityumdan çok daha geniş bir terapötik aralığa sahiptir ve aralığın üst ucunda çok daha az toksiktir.

- Karbamazepin: Karbamazepin, divalproeksten önce çalışılmış olmasına rağmen, 2004 yılına kadar mani tedavisi için onaylanmamıştır. Bu onaya yol açan çalışmalar, lityum ve divalproekse yanıt oranları ve zamanlaması açısından benzer antimanik etkinlik göstermiştir. Karbamazepin karmaşık farmakolojik özelliklere sahiptir. Onu metabolize eden enzimleri indükleyerek sadece karmaşık ilaç-ilaç etkileşimlerine değil, aynı zamanda zamanla kendi serum seviyelerinde değişikliklere de yol açar. Ayrıca oral kontraseptiflerin serum düzeylerini düşürebilir, böylece etkisiz hale gelir.

- Lamotrijin: Lamotrijin etkilidir ve depresif atakları önlemek ve akut bipolar depresyonu tedavi etmek için onaylanmıştır, çok az antimanik etkinliği vardır. Sonuç olarak, bipolar

bozukluğun zıt profilli ilaçlarla (örn., atipik antipsikotikler, lityum veya divalproeks) tedavisinde yaygın olarak birleştirilir.

- Diğer Antiepileptikler: Topiramet, mani klinik denemelerinde başlangıçta umut verici sonuçlar gösterdi, ancak daha sonra yetişkinlerde yapılan büyük plasebo kontrollü çalışmalarda başarısız oldu.

Okskarbazepin, kimyasal olarak karbamazepine benzer ve birkaç küçük klinik çalışma, bunun etkili bir antimanik olduğunu öne sürdü, ancak veriler sınırlıdır. Bipolar bozukluk için serum seviyeleri bilinmemektedir. Gabapentin, 1990'larda bipolar mani tedavisinde plasebodan daha iyi (ve belki de daha kötü) olmadığını gösterene kadar, bipolar bozukluk için yaygın olarak reçete edildi (Strakowski ve ark., 2001; Goodwin ve Jamison, 2007; Yatham ve ark., 2013).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Tez çalışmamıza ait tüm inceleme ve değerlendirmeler Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu'nun 03.06.2020 tarih ve 20.478.486 numaralı onayı ile gerçekleştirilmiştir. Etik kurul onayıyla katılmaya gönüllü olanlara gönüllü olur formu (Ek 1) imzalatıldı.

3.1. Çalışma Grubunun Seçimi

Bu çalışmaya Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hafsa Sultan Hastanesi Psikiyatri polikliniği tarafından takip edilen “Bipolar Bozukluk” tanısı konulmuş olan, ailevi segregasyonu gösterilen (3 aileden ikişer hasta) toplam 6 olgu hasta grubu alınmıştır. Olguların ayrıntılı anamnezleri ve varsa geçmişte yapılmış laboratuvar bulguları, görüntüleme sonuçları ve aile öyküsü verileri alınmıştır.

3.2. DNA İzolasyonu ve Miktar Ölçümü

Hasta grubuna dahil edilen olgulardan periferik venöz kan örnekleri (6 mL) alındı ve alınan EDTA'lı kandan spin kolon yöntemi ile DNA izole edildi. REALPURE SPIN KIT – REAL kiti (Durviz, S.L.U) ile DNA izolasyonu yapıldı. Tam kandan DNA izolasyonu için geliştirilen bu kit için uygulanan prosedür şu şekildedir.

- 1) 1,5 ml'lik bir tüpe 100 µl tam kan eklenir.
- 2) 37°C'de 30 dakika. İnkubasyon yapılır.
- 3) 180 µl Doku Parçalama Tamponu (REAL-E22) ve 20 µl Proteinaz K (20 mg/ml) eklenir.
- 4) 55°C'de 30 dakika inkubasyon yapılır.
- 5) 200 µl Parçalama / Bağlama Tamponu (REAL-REA01) eklenir.
- 6) 70°C'de 10 dakika inkubasyon yapılır.
- 7) 300 µl saf izopropanol (MP Biomedicals - No.:19400690) eklenir.
- 8) Karışım, toplama tüpüne (REAL-R30) yerleştirilmiş kolona (REAL-RSC01) eklenir.

- 9) 8.000 rpm'de 60 sn. (Eppendorf – Santrifüj 5415R).
 - 10) Toplama tüpü atılır, kolon yeni toplama tüpüne yerleştirilir.
 - 11) 500 µl Disinhibisyon Tamponu (REAL-REA03) eklenir.
 - 12) 8.000 rpm'de 60 sn. (Eppendorf – Santrifüj 5415R). Toplama tüpü atık kabına boşaltılır.
 - 13) 500 µl Yıkama Tamponu (REAL-REA04) eklenir.
 - 14) 8.000 rpm'de 60 sn. (Eppendorf – Santrifüj 5415R). Toplama tüpü atık kabına boşaltılır.
 - 15) Adım 13 ve 14 tekrarlanır.
 - 16) Azami hızda 90 sn. (Eppendorf – Santrifüj 5415R). Toplama tüpü atılır ve kolon 1,5 ml'lik steril bir tüpe yerleştirilir.
 - 17) 70°C'ye ısıtılmış 10 ul Elüsyon Tamponu (REAL-REA05) kolona eklenir. 70°C'de 60 sn. kuluçkaya yatırılır.
 - 18) Azami hızda 90 sn. (Eppendorf – Santrifüj 5415R).
 - 19) Adım 17 ve 18 iki kez tekrarlanır.
 - 20) Sütun atılır. 1.5 ml'lik bir tüpte izole edilmiş DNA vardır.
- İzole edilen DNA örneklerinin NanoDrop cihazı ile A260/280 absorpsiyon oranı ve DNA konsantrasyonu belirlendi. Çalışma için 10-40 nanogram DNA konsantrasyonu, 260/280 saflığı 1,8-2 arasında olan örnekler kullanıldı. Uygun koşulları sağlamayan örneklerle tekrar izolasyon işlemi uygulandı. İzole edilen DNA örnekleri sekans aşamasına kadar -20C'de saklandı.

3.3. Tüm Ekzom Dizileme

Olgulardan elde edilen DNA örnek hazırlama kiti yardımıyla uygun protokol kullanılarak fragmanlarına ayrıldı ve elde edilen DNA fragmanlarının uzunluğu isteğe bağlı olarak fragment analyser kullanılarak da belirlenebileceği gibi yüksek çözünürlüklü akrilamid jel elektroforezi kullanılarak belirlendi (Çalışma için uygun fragman uzunluğu 150bp-1000bp arasında olmalıdır). DNA'nın analiz edilmek istenilen bölgesinin, diğer bölgelerden ayrılması amacıyla insanda tanımlanmış tüm genlerin ekzon ve ekzon-intron bağlantı bölgelerini içeren çiplerle Trusight Enrichment kiti (Illumina, San Diego, CA) kullanılarak DNA fragmanlarına zenginleştirme işlemi uygulandı. Elde edilen genomik DNA'lar ekzonlarca zenginleştirildikten sonra TruSeq Rapid Exome Library Prep kiti ile

sekanslamaya hazır kütüphane haline getirildi. DNA targeted kitaplıkları custom sekans primeri kullanılmıştır. Hazırlanan kitaplık, Intergen Genetik Tanı Merkezi Ankara/Türkiye'de MGI DNBSEQ-G400 üzerinde 80-100X hedef derinliğinde 150bp çift uçlu dizileme ile dizilendi. Sonrasında Illumina bcl2fastq yazılımı ile adaptör diziler temizlenerek son FASTQ dosyaları elde edildi. Bu işlemler Intergen Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi'nin koordinasyonunda Fulgent Genetics laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir. Elde edilen FASTQ verilerinin işlenmesi Intergen Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi'nde yapılmıştır. Tüm ekzon dizileme aşamaları fragmentasyon, adaptör ligasyonu, hedef zenginleştirme ve final kitaplığı oluşturma, MGI ile DNA dizileme sırayla açıklanmıştır.

3.3.1 Fragmentasyon

Genomik DNA örneği, kontrollü bir multi-enzim reaksiyon ile fragmente edilir, sonlandırma onarımı yapılır ve A-kuyruk eklenir. Hazır DNA fragmentleri; kullanılacak sekans platformuna spesifik adaptorler (UMI ve sample index içeren) ile 5' uçlarından bağlanır.

1. Fragmentasyon, sonlandırma onarımı, A-kuyruk miksini (DNA, fragmentasyon buffer 10X, nükleaz-free, FERA solüsyonu) hazırlandı ve 7-8 defa pipetaj yaparak karıştırıldı. Kısa santrifuj yapıldı. Soğuk blok veya buz üzerinde çalışılmalıdır.
2. Her bir reaksiyona 5 µl fragmentasyon enzim karışımı eklendi. 7-8 defa pipetaj yaparak karıştırıldı. Reaksiyon kurulumu sırasında tüplerin soğuk blok üzerinde olması önemlidir.
3. Aşağıdaki tablo 3.1.'e göre PCR işlemi yapıldı.

Tablo 3.1. PCR döngü koşulları

Basamak	Derece	Süre (standart DNA)
1	4°C	1 dakika
2	37°C	24 dakika
3	72°C	30 dakika
4	4°C	bekleme

3.3.2 Adaptör Ligasyonu

Hedef zenginleştirme ve kitaplık oluşturma aşamalarından önce her bir DNA molekulu - UMI olarak bilinen- kendine özgü bir sekans yada index ile kaydedilir. Bu tanımlama 12 bazlık random sekans içeren adaptörün (UMI) fragmente DNA ile bağlanması ile gerçekleşir. İstatiksel olarak bu proses adaptor başına 412 farklı işaretlemeye imkan verir ve örnekteki her bir DNA molekulu eşsiz bir UMI sekansı alır. Ayrıca bağlanan bu adaptor ilk örnek indexini de içerir.

1. Aşağıdaki tabloya 3.2' ye göre reaksiyon karışımı hazırlandı. Tüm içeriği 10-12 kez yavaşca pipetaj yaparak karıştırıldı.

Tablo 3.2. PCR için hazırlanan reaksiyon içeriği

Reaksiyon içeriği	Hacim (µl)
DNA	25 µl
Ligasyon buffer 5X	10 µl
IL-N7 adapter	2.8 µl
DNA ligaz	5 µl
Ligasyon solüsyonu	7.2 µl
Toplam	50 µl

2. PCR 20°C'ye ayarlayınız ve 15 dakika inkübe edildi.

3. Reaksiyon tamamlandıktan sonra buz üzerine alındı ve temizlik işlemine geçildi. Ligasyon reaksiyonundan 50µl (standart- FFPE DNA) örneği 1.5 ml lobind tüpe aktarıldı. Üzerine 50 ul nukleaz free su ekleyerek 100 ul ye tamamlandı.

4. DNA örneğine 112 µl saflaştırma boncukları eklendi. Bir kaç defa pipetaj yaparak iyice karıştırıldı. Oda ısısında 5 dakika inkübe edildi.

5. 200µl taze hazırlanmış %80 ethanol eklendi ve tüpü çevirerek hareket ettirerek boncukları yıkandı. Dikkatli bir şekilde süpernetant uzaklaştırıldı.

6. Etil alkol ile yıkama aşamasını tekrarlandı. Bu aşamada ETOH'ın tamamen uzaklaşması gerekmektedir. Bunun için, önce 200 ul lik pipetle kalan sıvıyı uzaklaştırıldı.
7. Etanolü uzaklaştırın ve boncukların 10 dakika iyice kurumasını beklendi.
8. DNA hedef boncuklarını 52µl nucleaz-free su ile çözüldü. İyice pipetaj yapıldı.
9. 50µl süpernatantı, temiz bir 1.5 ML Lobind tüpe ya da PCR plak kuyusuna aktarıldı.
10. Alkol ile yıkama aşaması iki kez daha tekrar edildi.
11. İlk önce 200µl'lik pipet ucu, daha sonrasında 10µl'lik pipet ucu kullanarak etanolü tamamıyla uzaklaştırıldı. Hala manyetik plak üzerindeyken boncukları 15 dakika kurutuldu.
12. Boncuklar manyetik plaktan çıkararak DNA hedef boncuklarını 12µl nükleaz-free su ile çözüldü. Pipetaj ile iyice karıştırıldı. Solüsyon şeffaflaşınca kadar plak üzerinde tutuldu.
13. 9.4µl süpernatantı temiz bir PCR tüpüne ya da PCR plate kuyusuna aktarıldı ve hedef zenginleştirme PCR kurulumuna geçildi.

3.3.3 Hedef zenginleştirme ve final kitaplığı oluşturma

Hedef zenginleştirme, UMI içeren DNA moleküllerinin yeteri kadar zenginleştirildiği aşamadır. Zenginleştirme için; UMI bağlı DNA molekülleri; adaptör tamamlayıcı 1 bölge spesifik primer ve 1 evrensel primer ile Targeted PCR ile çoğaltılır. Son olarak; kitaplığı çoğaltmak, platform spesifik adaptor sekans ve PCR gerçekleştirilir.

1. Aşağıdaki tablo 3.3'e göre reaksiyon hazırlandı. Kısaca santrifuj ettikten sonra, 7-8 kere pipetaj yaparak karıştırıldı ve tekrar santrifuj edildi.

Tablo 3.3 PCR için hazırlanan reaksiyon içeriği

Reaksiyon içeriği	Hacim (µl)
DNA kitaplığı	9.4 µl
TEPCR Buffer5X	4 µl
Targeted DNA panel	5 µl
IL-Forward primer	0,8 µl
HotStar Taq DNA Polimeraz	0,8 µl
Toplam	20 µl

2. PCR cihazı aşağıdaki tablo 3.4' e göre programlanmıştır.

Tablo 3.4 PCR döngü koşulları

Basamak	Derece	Süre
İlk denaturasyon	95°-98°-C	13 dakika
Denatürasyon	95°C	15 saniye
Bağlanma	72°C	30 saniye
Uzama	68°C	30 saniye
Son uzama	72°C	1 dakika
bekleme	4°C	bekleme

3. Reaksiyon tamamlandıktan sonra buz üzerine alındı ve boncuklar ile temizlik işlemine geçildi.

4. PCR reaksiyonundan sonraki 20µl'yi, 1,5ml'lik LoBind tüpe aktarıldı ve üzerine 100 µl 'ye ulaşacak şekilde, 80µl nükleaz-free su eklendi.

5. 100µl (1.0x hacim) boncuk 100µl dilue PCR solüsyonuna eklendi. Bir kaç defa pipetaj yaparak iyice karıştırıldı. Oda ısısında 5 dakika inkübe edildi.

6. Örnek manyetik plak üzerine alındı ve yaklaşık 5 dakika boncukların süpernetanttan ayrılması beklendi. Solüsyon berrak gözüktükten sonra, süpernetantı uzaklaştırıldı.

7. 200µl taze hazırlanmış %80 etanol eklendi. Tüpü çevirerek ya da plak hareket ettirerek boncukları yıkandı ve süpernetantı atıldı.

8. Etil alkol ile yıkama aşaması 1 defa daha tekrarlandı.

9. DNA boncuklarını 16µl nükleaz-free su ile elue edildi. 13,4µl süpernetantı temiz bir PCR tüpüne alındı ve PCR amplifikasyon kurulumuna geçildi.

10. Tablo 3.5'e göre PCR hazırlığı yapıldı. Kısaca santrifuj edilerek, 7-8 kere pipetaj yapıldı.

Tablo 3.5 PCR için hazırlanan reaksiyon içeriği

Reaksiyon içeriği	Hacim (µl)
DNA	13.4µl
UPCR Buffer, 5x	4 µl
IL-Universal Primer	0.8 µl
IL-S502 Index Primer	0.8 µl
Hot Start Taq DNA polimeraz	1µl
Toplam	20 µl

11. Tablo 3.6'ya göre PCR programlanmıştır. PCR reaksiyonu tamamlandıktan sonra, buz üzerine konuldu boncuklar ile temizlik aşamasına devam edildi.

Tablo 3.6. PCR döngü koşulları

Basamak	Derece	Süre
İlk denaturasyon	95°-98°C	13 dakika
Değişken		98°C 15 saniye 60°C 2 dakika
Son uzama	72°C	1 dakika
Son Bekleme	4°C	bekleme

12. 20 µl PCR reaksiyonunu 1,5ml’lik LoBind tüpe aktarıldı. Üzerine 80 ul Nucleaz içermeyen su eklendi.

13. 100µl boncuk 100µl dilue edilmiş PCR solusyonuna eklendi. Oda ısısında 5 dakika inkübe edildi.

14. Tüpü manyetik rack üzerine alınıp ve 5 dakika boncukların süpernetanttan ayrılmasını beklendi. Solüsyon berrak gözüktükten sonra, dikkatlice süpernetantı uzaklaştırıldı. Hedef DNA’yı içeren boncuklara temas etmemeye dikkat edilmelidir.

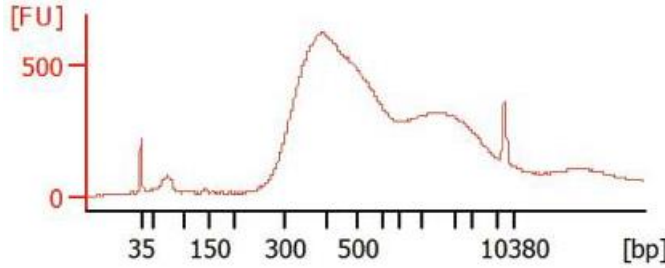
15. 200µl taze hazırlanmış %80 ethanol eklendi (hala manyetik rack üzerindeyken) Tüpü çevirerek ettirerek boncuklar yıkandı. Dikkatli bir şekilde süpernetant uzaklaştırıldı.

16. Etil alkol ile yıkama aşamasını 1 defa daha tekrarlandı. Etanol uzaklaştırıldı. Bunun için önce 200 µl lik pipetle geri kalanı 10 µl lik pipetle çekildi ve boncukların 10 dakika kurumasını beklendi (Manyetik rack üzerinde.)

17. Manyetik rack dışında, DNA kitaplık boncuklarını 30µl nuclease-içermeyen su veya uygun buffer ile elue edildi. İyice pipetaj yapıldı ve solüsyon berraklaşınca tekrar manyetik rack üzerine alındı 28 µl supernatantı temiz 1.5ml lobind tüp içerisine veya PCR tüpüne aktarıldı.

18. Kitaplık ürünü, assay ile kantifikasyondan önce -20 °C dondurucuda saklanabilir. Çoğaltılmış kitalık ürünleri -20 °C de bir kaç aya kadar stabildir.

19. Kitaplık hazır olduktan sonra Bioanalyzer yardımıyla, High Sensitivity kit ile örnekler yürütüldü ve kalite- konsantrasyon sonuçları incelendi. Hazırlanan zenginleştirilmiş kitaplığı örneklerinin çoğunluğunun boyutu 300-1000 bp arasındadır.



Şekil 3.1. Hedef DNA paneli kitaplıklarının örnek biyoanalizör ile oluşturulan elektroferogram (daha büyük fragman 'tepe noktası' ile belirtildiği gibi aşırı amplifikasyonlu kitaplık).

Kitaplık over-amplifikasyonu normal olarak değerlendirilebilir ve sekans sonuçlarını etkilememelidir. Over-amplifiye olmuş kitaplıklar genellikle doğru bp aralığına sahip single-strand kitaplık ürünleridir.

3.3.4 DNA dizileme

MGI DNBSEQ-G400 üzerinde 80-100X hedef derinliğinde 150bp çift uçlu dizileme ile dizilendi. NGS platformu (Illumina, San Diego, CA) kullanılarak yeni nesil dizileme işlemi yapıldı. Sekans okumalarının kalitesi Real-Time Analysis (Illumina) programı kullanılarak kontrol edildi. Dizi okumaları Genome Multitool yazılımı yardımıyla, GRCh38.p7 insan referans genomu ile eşlenerek haritalandı. Ede edilen FASTQ formatındaki veriler, GATK iyi uygulamalarından elde edilen kurum içi geliştirilmiş iş akışı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ham okumalar, cutadapt (Martin 2011) kullanılarak MGI adaptör dizilerinden temizlendi. GRCh38 ile hizalama BWA-MEM 0.7.17 (Li ve Durbin 2010) kullanılarak yapılmıştır. Sonraki sıralama, çift işaretleme ve taban puan yeniden kalibrasyon adımları GATK (Van der Auwera ve ark. 2013) kullanılarak gerçekleştirildi. Varyant arama, GATK HaplotypeCaller kullanılarak gerçekleştirildi ve zincir sapması, okuma derinliği ve arama kalitesi parametreleri ve diğer ilgili parametrelere dayalı olarak düşük kaliteli değişkenler elendi. Kopya sayısı varyasyonları, GATK GermlineCNVCaller) kullanılarak çıkarılmıştır.

3.4. Varyant Analizi ve Sınıflandırma

Tespit edilen varyantlara ait veriler Microsoft Excel dosyasına aktarılarak, kalıtım kalıbı ve fenotipik veriler eşliğinde, 1000G, Variant Effect Predictor gibi popülasyon verileri, Mutation Taster, HGMD, SIFT, PolyPhen-2 gibi in silico tahmin analiz programları ile karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Microsoft Excel dosyasında bulunan başlıca veri değerlendirme başlıkları; değişikliğin adı, homozigot ya da heterozigotluk durumu, yerleştiği kromozom, bulunduğu gen, transkript allel, mutasyonun ortaya çıkardığı sonuç, transkriptteki pozisyonu, ekzondaki pozisyonu, protein pozisyonu, SIFT skoru, PolyPhen skoru, Mutation Taster tahmin analiz sonucu, toplumdaki sıklığı ve nükleotidlerin tespit edilme sayısı, okuma derinliği gibi veri kalitesini gösteren değerlerdir (Pruitt ve ark., 2007). Yüksek kaliteli varyantlar, ENSEMBL'den Variant Effect Predictor (McLaren ve ark. 2016) kullanılarak fonksiyonel açıklamaya tabi tutuldu. Yüksek etkiye, bilinmeyen öneme ve/veya potansiyel ekleme etkilerine sahip nadir varyantlara ($MAF < \%1$) öncelik verildi. Gözlenen fenotip üzerinde potansiyel etkileri olan diğer değişkenler de analiz edildi. İlgilenilen varyantlar IGV'de görsel olarak kontrol edildi (Robinson ve ark. 2011) ve Ankara/Türkiye Intergen Genetik Tanı Merkezi tarafından kurum içi bir hastalık varyant veri tabanı ile karşılaştırıldı. Varyant sınıflamasında ACMG 2015 kriterleri kullanıldı (Landrum ve ark., 2018). Bu kriterlere göre varyantlar benign (Benign, B), yüksek olasılıkla benign (Likely Benign, LB), klinik önemi bilinmeyen (Variant of Uncertain Significance, VUS), yüksek olasılıkla patojenik (Likely Pathogenic LP) ve patojenik (Pathogenic P) olarak sınıflandırılmıştır. ACMG ve PolyPhen-2 göre de skorlama yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Klinik Bulguları

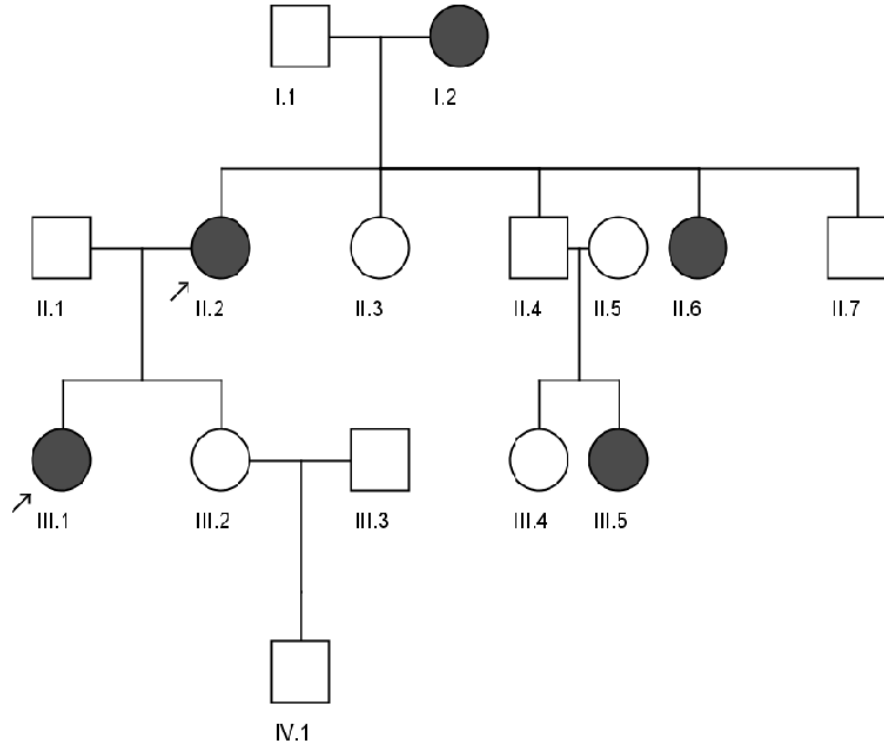
Çalışmaya Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hafsa Sultan Hastanesi Psikiyatri polikliniği tarafından takip edilen “Bipolar Bozukluk” tanısı konulmuş olan, ailevi segregasyon gösteren (3 aileden ikişer hasta birey) 6 olgu alınmıştır. Aile1’e ait hasta anne ve kız çocuğunun klinik bulguları tablo 4.1’de verilmiştir. Aile 1’nin aile öyküsü alınarak çizilen pedigrisi şekil 4.1’de gösterilmektedir.

Tablo 4.1. Hastaların klinik bulguları (Aile 1)

Hasta	Anne	Kız çocuk
Cinsiyet	Kadın	Kadın
Akrabalık	yok	yok
Yaş	59 yaş	33 yaş
BD tipi	Tip- II	Tip- II
Başlangıç/ tanı yaşı	30 yaş	16 yaş
Aile öyküsü BD	Annesinde, kardeşinde, kızında	Annesi, teyzesi, anneannesi
Başka psikiyatri hastalığı ya da başka hastalık	tansiyon	-

Annenin bulgu ve öyküsü: ilk kez 1995 yılları civarında evlilik sorunlarıyla başlayan depresif epizodları bulunmakta olup düzenli aldığı bir tedavi yokmuş. 2000 yılında ilk kez iritabilite ile giden disforik mani tablosu varmış. Karbamazepin ile iyileşmiş. 2007 civarında yine disforik mani tablosu gelişmiş. Bu sefer ketiapin ile iyileşmiş. İlacı düzensiz kullandığı için 2015 yılında hipomanik dönem geçirmiş. Valproat+Ketiapin ile iyileşmiş. Manik tablolar ılımlı düzeyde. Ciddi depresyonu yokmuş.

Çocuğun bulgu ve öyküsü: İlk kez 2005-2006 civarında bir depresif epizod olmuş. Tanı geriye dönük konmuş. O dönemde tedavi yokmuş. İlk kez tanı konduğu epizod 2007 yılında psikotik bulgulu manik epizod varmış. Valproat ve Ketiapin ile düzelmiş. 2012 yılında tedavisini düzenli kullanmadığı için bir kez daha psikotik bulgulu manik epizod olmuş. Valproat ve Ketiapin ile yatışıyormuş. 2019 yılında yine tedavi uyumsuzluğu ile bir kez daha psikotik bulgulu manik epizod varmış. O tarihten bu yana epizod yok. İlk epizod ve geriye dönük tanı çok belirsiz olduğundan bu haliyle 3 tane psikotik bulgulu manik epizodu olan bir tablo olduğu düşünülüyormuş.



Şekil 4.1. Aile 1 pedidri (ok ile gösterileren probanlar, II.2 anne, III.1 çocuk)

Aile 2'e ait hasta anne ve erkek çocuğunun klinik bulguları tablo 4.2'de verilmiştir. Aile 2'nin aile öyküsü alınarak çizilen pedigrisi şekil 4.2' de gösterilmektedir.

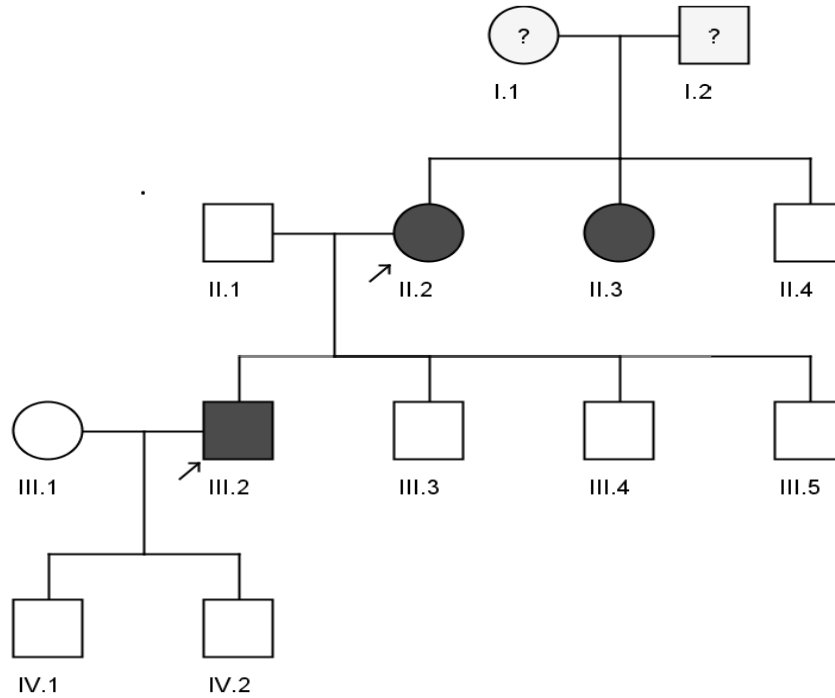
Tablo 4.2. Hastaların klinik bulguları (Aile 2)

Hasta	Anne	Erkek çocuk
Cinsiyet	Kadın	Erkek
Akrabalık	yok	yok
Yaş	67yaş	46 yaş
BD tipi	Tip- II	Tip- II
Başlangıç / tanı yaşı	52 yaş	26 yaş
Aile öyküsü BD	Kardeşi	Annesi, teyzesi
Başka psikiyatri hastalığı ya da başka hastalık	-	-

Annenin bulgusu ve öyküsü: İlk epizodunu depresif olarak 1978 yılında doğum sonrası geçirmiş. Düzenli tedavi önerilmemiş. 2008 yılında ilk manik epizodunu geçirmiş ve bipolar bozukluk tanısı konmuş. Tedavi almadan kendiliğinden iyileşmiş. 2009 yılında psikotik bulgulu mani nedeniyle yatırılmış ve lityum+olanzapin ile tedavi edilmiş. 2011 yılında depresif epizod, lityum+olanzapin+ketiapin ile tedavi edilmiş. Sonrasında hastanın olanzapin kesilmiş ve lityum+ketiapin ile izlenmiş. 2014'te manik epizod geçirmiş. Lityum+ketiapin+olanzapin ile yatışmış. 2015'te hipomani olmuş, ek tedavi verilmeden kendiliğinden mevcut tedavisiyle yatışmış. 2017'de ilaçlarını bırakınca manik epizod geçirmiş. Valproat+olanzapin ile yatışmış. 2022'de tüm ilaçlarını bırakmış ve depresif epizod geçirmiş. Bupropion ile düzelmiş. Ancak ardından manik kayma yaşamış ve 2022'de manik epizod ile psikiyatriye yatmış. Valproat+risperidon+ketiapin ile yatışmış. Taburcu olur olmaz ile ilaçlarını bırakmış. Şu anda ketiapin ile izleniyor.

Çocuğun bulgu ve öyküsü: İlk 1998-1999 yıllarında depresif epizod ile rahatsızlanmış. Resmi tanı yok, tedavi yok. 2003 yılında askerde uyumsuzluk, panik atağı benzeri tablo çıkınca paroksetin verilmiş ve onunla manik kayma yaşayıp ilk manik epizod ve ilk kez bipolar bozukluk tanısı almış. 2010 yılında psikotik bulgulu manik epizod nedeniyle

yatırılmış ve valproat+lityum+olanzapin kullanmış. Manik belirtiler kısmen yatışmış. Tedavi sonrası doğrudan depresif epizoda kaymış. Hasta tedaviden memnun kalmayıp bırakmış. 2011 ve 2012 yıllarında da tedavisini düzenli kullanmadığı için psikotik bulgulu manik epizod geçirmiş. 2013 yılında yeniden psikotik bulgulu mani nedeniyle yatırılmış ve valproat+lityum+ketiapin ile tedavi edilmiş. 2015'te yine psikotik bulgulu mani. İlaçlarını düzensiz kullanmış. Valproat+aripiprazol depo enjeksiyon ile tedavi edilmiş. 2017'de babasının hastalığı sonrası yine manik epizod başlamış. Valproat+ketiapin+amisulpirid ile tedavi edilmiş. 2018'de ilaçlarını bıraktığı için yeniden manik epizod. Lityum+valproat+paliperidon depo enjeksiyon ile tedavi edilmiş. 2019 yılında karma epizod geçirince diğer tedavileri istemediğinden lamotrijin+karbamazepin+ketiapin+paliperidon ile remisyona girmiş. 2021'de manik epizod ile yatırılmış ve lamotrijin+karbamazepin+risperidon+biperiden+klorpromazin ile yatışmış. 2021'de taburculuğun hemen ardından ilaç düzenlemesi için yeniden yatırılıp risperidon olanzapin ile değiştirilmiş. 2022'de yeniden karma epizod ile yatırılmış ve lamotrijin+karbamazepin ile yatışmış ve taburcu edilmiş. Hastanın depresif epizodu çok az ve genelde psikotik bulgulu mani ile seyrediyor.



Şekil 4.2. Aile 2 pedigrisi (ok ile gösterilenler probanlar II.2 anne, III.2 çocuk)

Aile 3'e ait hasta baba ve erkek çocuğunun klinik bulguları tablo 4.3'de verilmiştir. Aile 3'ün aile öyküsü alınarak çizilen pedigrisi şekil 4.3' de gösterilmektedir.

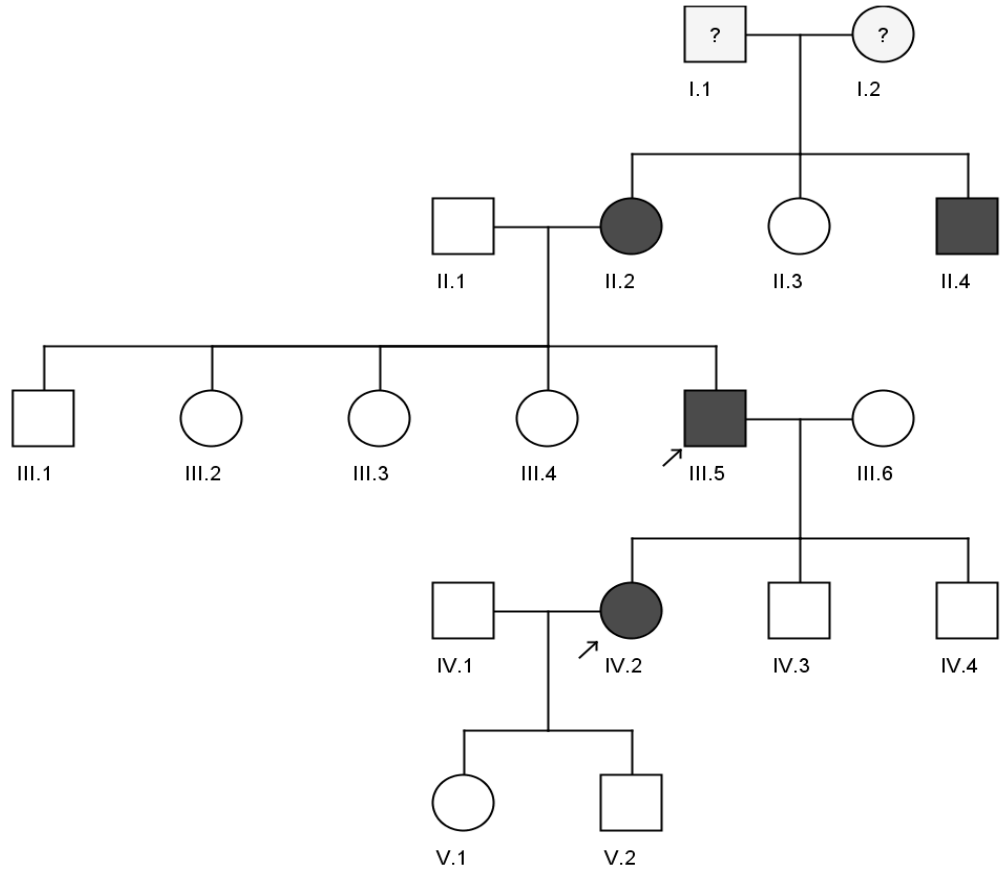
Tablo 4.3. Hastaların klinik bulguları (Aile 3)

Hasta	Baba	Kız çocuk
Cinsiyet	Erkek	Kadın
Akrabalık	yok	yok
Yaş	57 yaş	30 yaş
BD tipi	Tip- II	Tip- II
Başlangıç/ tanı yaşı	22 yaş	24 yaş
Aile öyküsü BD	Kızı, annesi, dayısı	Babası, babaannesi
Başka psikiyatri hastalığı yada başka hastalık	KOAH	-

Babanın bulgusu ve öyküsü: İlk 1995 yılında manik epizod ile hastalanmış. Sonrasında 1998-2013 arasında 8 kez Manisa Ruh Sağlığı ve Hastalıkları hastanesine hemen hepsi manik epizod nedeniyle yatırılmış. Haloperidol, klorpromazin, olanzapin, lityum, ziprasidon, lorazepam, valproat ile tedavi görmemiş. Ancak hiçbir tedavi ile epizodlar durmamış. 2017'de depresif epizod nedeniyle CBÜTF Psikiyatriye yatırılmış ve valproat+olanzapin ile tedavi edilmiş. 2018'de karma epizod. Valproat+karbamazepin+ketiapin+olanzapin ile yatışmış (o dönemde alkol sorunu var). 2021'de karma epizod. Valproat+paliperidon ile tedavi edilmiş. Üst üste iki tane yas yaşamış ve o dönemlerde morali bozulsa da yeni epizod gelmemiş. Mevcut tedavisinde küçük oynamalar (ketiapin veya risperidon eklenmesi) ile düzelmiş. Hastanın 1998-2013 arası 15 yıllık aşırı hastalandığı, alkol sorunu olduğu, hastalığının kontrol altına alınamadığı öyküsü varmış.

Çocuğun bulgu ve öyküsü: 2014 yılında panik atakları ve depresif epizod ile başlamış. Essitalopram+alprazolam ile tedavi başlanmış. 2017'de bu tedaviyi kullanırken manik

epizod olmuş (irritabilite). Tedavisi valproat+ketiapin şeklinde değiştirilmiş. 2019'da yine irritabl manik epizod geçirmiş. Bu kez valproat+risperidon ile yatışmış. 2019 yılı sonunda depresif epizod geçirmiş. Risperidon kesilip sadece valproat ile tedavi edilmiş.2022'de karma epizod geçirmiş. Lityum+risperidon ile remisyona girmiş.



Şekil 4.3. Aile 3 pedidri (ok ile gösterilenle probanlar III.3 baba, IV. 2 çocuk)

4.2. Tüm Ekzom Dizileme Bulguları

Tüm ekzom dizileme (WES) analizinden elde edilen ham veriler BWA, GATK ve ANNOVAR gibi çeşitli biyoinformatik yazılımlar ile anotasyona tabi tutulup her ailedeki hasta bireyler için ayrı ayrı olmak üzere analiz edilebilecek bir excel formatı oluşturuldu. Elde edilen veriler sırasıyla filtreler kullanılarak; minör allel frekansı (maf) skoru, okuma derinliği, homozigot ve heterozigot olan tüm değişiklikler, ekzonik fonksiyonuna göre,

insiliko varyant tahmin programları (Mutation Taster, SHIFT, PolyPhen-2) skorlarına göre patolojik olan değişimler ve VUS olan değişimler filtrelendi. Bu kriterlere uyarak yapılan filtreleme sonucu tespit edilen değişimler her bir aile için excel tabloları oluşturulmuştur. Bu tablolarda ekzom çalışması sonucu çok sayıda varyant tespit edilmiştir ancak değişimlerin çoğu intervening sequence bölgeleri olarak adlandırılan kodlanmayan bölgelerdedir. Bu değişimler birçok bireyin genomunda ortak olarak bulunan benzerliklerdir ve herhangi bir hastalıkla ilişkilendirilmez. Toplumdaki bireylerin yüzde birinden fazlasında görülen bu değişimlerde filtrelenenmiştir. Değişimlerin önemini belirlemek için öncelikle stop kodon oluşturan varyantlar, çerçeve kaymasına sebep olan insersiyon ve delesyonlar, sinonim olmayan varyantlar filtrelenerek değişimin fonksiyonuna yönelik anotasyon yapılmıştır. Fonksiyona yönelik anotasyon yaparken başlıca Mutation Taster (SIFT Human Coding SNPs ve PolyPhen-2 gibi insiliko varyant tahmin programları skorlarına göre patolojik olanlar seçilmiştir. Hastalığa sebep olan patolojik varyantı bulmak için insan genomik varyant arama motoru olan VarSome (<https://varsome.com/>) kombine veri tabanı kullanıldı. Filtreleme işlemi sonucu 10'un altına düşen değişimler VarSome veritabanında eleme işlemine tutuldu. Bunlar; belirli bir değişimin türler arasında evrimsel korunmuşluğunu gösteren GERP skoru (genomic evolutionary rate profiling score), evrimsel olarak oluşmuş olası benign varyantları dışlayan, hem kodlayan hem de kodlamaya katılmayan bölgelerdeki değişimleride değerlendirmeye yönelik oluşturulmuş nöral network ağı kullanarak yapılan skorlamayı gösteren DANN skoru, tüm ekzom verilerinde allel saptanma sıklığına göre tespit edilen değişimler, insiliko varyant analiz programlarına göre hastalık sebebi olanlar, hastaların klinik bulgularını içeren herhangi bir hastalıkla ilişkilendirilmiş olanlardır. Tüm bu anotasyon işlemleri sonucu ailelere ait tespit edilen varyantlar için her bir aileye ait tablo oluşturulmuştur. Aile 1'e ait WES analizi sonucu elde edilen varyantlar ve ilişkili olduğu fenotipler tablo 4.4' de gösterilmiştir. Aile 2' ye ait WES analizi sonucu elde edilen varyantlar ve ilişkili olduğu fenotipler tablo 4.5'de gösterilmiştir. Aile 3'e ait WES analizi sonucu elde edilen varyantlar ve ilişkili olduğu fenotipler tablo 4.6' da gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Aile 1’de WES analizinde tespit edilen varyantlar

Hasta	Gen	Ekzon	Zigosite	Nükleotid Değişimi	Amino Asit Değişimi	ACMG Sınıflandırması	İlişkili olduğu fenotip
Anne - Çocuk	CACNA1C (NM_001129835.1)	17	Heterozigot	c.2350C>T	p.Pro784Ser	VUS	Nöbetli veya Nöbetsiz Hipotoni, Dil Gecikmesi ve İskelet Bozuklukları ile Birlikte Olan Nörogelişimsel Bozukluk (NEDHLSS)
Anne-Çocuk	KMT2A (NM_005933.4)	30	Heterozigot	c.10967G>A	p.Arg3656Gln	VUS	Wiedemann-Steiner sendrom (WDSTS)
Anne-Çocuk	PRKN (NM_004562.3)	9	Heterozigot	c.719C>T	p.Thr240Met	Likely patojenik	Parkinson hastalığı, genç tip 2
Anne	TMTC1 (NM_001367875.2)	8	Heterozigot	c.1214T>G	p.Ile405Ser	Likely patojenik	OMIM’de ilişkili fenotip yok. Bipolar bozukluk ve şizofreni ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar var.
Anne	DGKH (NM_178009.5)	25	Heterozigot	c.3116C>T	p.Pro1039Leu	VUS	OMIM’de ilişkili fenotip yok. Bipolar bozukluk ve şizofreni ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar var.
Çocuk	STARD9 (NM_020759.3)	23	Heterozigot	c.8288C>G	p.Ser2763Ter	VUS	Spesifik dil bozukluğu, Zihinsel engel

Tablo 4.5. Aile 2’de WES analizinde tespit edilen varyantlar

Hasta	Gen	Ekzon	Zigosite	Nükleotid Değişimi	Amino Asit Değişimi	ACMG Sınıflandırması	İlişkili olduğu fenotip
Anne-Çocuk	POLG (NM_002693.3)	5	Heterozigot	c.1120C>T	p.Arg374Ter	patojenik *	Mitokondriyal DNA tükenme sendromu 4A (Alpers type)
Anne	VWA8 (NM_015058.2)	13	Heterozigot	c.1553G>A	p.Arg518Gln	VUS	Orofasiyal Yarık 1 ve Venezüella Kanamalı Ateşi
Anne	ITIH1 (NM_002215.4)	20	Heterozigot	c.2485G>A	p.Gly829Arg	VUS	OMIM’de ilişkili fenotip yok ancak Bipolar bozukluk ve şizofreni ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar var.
Anne	SYNE1 (NM_182961.4)	99	Heterozigot	c.18658C>A	p.Arg6220Ser	VUS	OMIM’de ilişkili fenotip yok serebellar ataksi tip 1 spinoserebellar ataksi 8
Çocuk	MARCKS (NM_002356.7)	2	Heterozigot	c.452_453insA	p.Lys152GlufsTer32	patojenik *	OMIM’de ilişkili fenotip yok

Tablo 4.6. Aile 3’de WES analizinde tespit edilen varyantlar

Hasta	Gen	Ekzon	Zigosite	Nükleotid Değişimi	Amino Asit Değişimi	ACMG Sınıflandırması	İlişkili olduğu fenotip
Baba-Çocuk	SDHA (NM_004168.4)	9	Heterozigot	c.1136G>A	p.Arg379His	Likely patojenik	Leigh Sendromu Ataksi ve geç başlangıçlı optik atrofi ile nörodejenerasyon
Baba-Çocuk	NOTCH1 (NM_017617.5)	23	Heterozigot	c.3853G>A	p.Val1285Met	Likely patojenik	OMIM’de ilişkili fenotip yok aort kapak hastalığı Adams-Oliver Sendromu 5
Baba	CMD1 (NM_033225.6)	56	Heterozigot	c.8687C>T	p.Thr2896Met	VUS	OMIM’de ilişkili fenotip yok aseruloplazminemi şizofreni
Çocuk	ADRA2B (NM_000682.7)	1	Heterozigot	c.1103G>A	p.Arg368His	VUS	OMIM’de ilişkili fenotip yok Ailevi Erişkin Miyoklonik Epilepsi Hafif Bilişsel Bozukluk
Çocuk	RELN (NM_005045.4)	38	Heterozigot	c.5711C>T	p.Thr1904Met	VUS	OMIM’de ilişkili fenotip yok serebellar hipoplazi lisensefali

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, bipolar bozukluğu olan üç ailenin (6 hastanın) bulguları olup daha önce tanısı konulmuş olan tüm ekzom dizileme sonucu biyoinformatik analiz ile değerlendirilip elde edilen varyant değişimleri yorumlanmıştır.

Aile 1 de yapılan WES analiz sonucunda altı varyant değişimi tespit edilmiştir. Aile 1 de tespit edilen anne ve çocuğunda görülen üçvaryanttan iki varyant (*CACNA1C*, *KMT2A*) değişimler VUS, bir varyant (*PRKN*) likely patojenik olarak değerlendirilmiştir. Bu değişimlere ek olarak sadece annede biri likely patojenik varyant (*TMTC1*) biri VUS (*DGKH*) olmak üzere iki değişim tespit edilmiştir. Bir tanede VUS olarak değerlendirilen varyant (*STARD9*) sadece çocukta saptanmıştır.

Anne ve çocuğunda, *CACNA1C* (kalsiyum voltaj kapılı kanal alt birimi alfa1 C) geninde NM_001129835.1 transkriptinde c.2350C>T ve p.Pro784Ser değişimi tespit edilmiştir. Tespit edilen varyant in-siliko analizlerde VUS olarak değerlendirildi. Literatür incelemesinde otozomal dominant kalıtılan nöbetli veya nöbetsiz hipotoni, dil gecikmesi ve iskelet bozuklukları ile birlikte olan nörogelişimsel bozukluk ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca Timothy sendromu, Brugada sendromu 3, Uzun QT sendromu 8 ile de uyumludur. *CACNA1C* geni 12p13.3 kromozomal bölgede yer almaktadır ve 47 ekzondan oluşmaktadır. Bu gen, voltaja bağlı bir kalsiyum kanalının bir alfa-1 alt birimini kodlamaktadır. Kalsiyum kanalları, membran polarizasyonu üzerine kalsiyum iyonlarının hücre içine akışına aracılık etmektedir. Alfa-1 alt birimi, 24 transmembran segmentten oluşmaktadır ve iyonların içinden hücreye geçtiği gözenekleri oluşturmaktadır. Kalsiyum kanalı, 1:1:1:1 oranında alfa-1, alfa-2/delta, beta ve gama alt birimlerinin bir kompleksinden oluşmaktadır. *CACNA1C* geninden üretilen kalsiyum kanalı CaV1.2 olarak bilinir. Bu kanallar, beyindeki kalp hücrelerinin (kardiyomiyositler) ve sinir hücrelerinin (nöronlar) işlevi için özellikle önemlidir ve birçok hücre tipinde bulunmaktadır. Kalpte, akciğerlerde, beyinde ve düz kasta ifade edilen evrimsel olarak korunmuş bir proteindir ve kalsiyum sinyali, hücrel ve nöronal uyarılabilirlik, kas kasılması ve gen ifadesinin düzenlenmesi için kritik öneme sahiptir. Beyinde, CaV1.2 kanallarının hafıza, korku tepkisi ve sinir sinyallerinin hızlı iletimi ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Bu proteinlerin her birinin, ya farklı genler tarafından kodlanan ya da

transkriptlerin alternatif olarak eklenmesinin sonucu olan çoklu izoformları bulunmaktadır (Dai ve ark., 2009).

Asosiasyon aday gen çalışmalarında, şizofreni (*ZNF804A*, *CACNA1C*, *TCF4* ve *NRGN* gibi) ve bipolar bozukluk (*ZNF804A*, *CACNA1C*, *PBRM1*, *ANK3* ve *DGKH* gibi) genler tanımlanmıştır (Lee ve ark., 2011). Şizofreni ve bipolar bozukluk arasındaki semptomların örtüşmesinin yanı sıra, ortaya çıkan kanıtlar ortak genetik yatkınlığı da göstermektedir *CACNA1C* geni varyasyonları iki hastalık için risk oluşturduğu görülmektedir. Bu durumda çoklu genlerin katılımı, bunların çeşitli penetrasyon ve ekspresyon seviyeleri (epigenetik), birbirleriyle etkileşimleri (epistasis), çevrenin etkisi ve oldukça heterojen klinik sunumlar, SZ için net daha genetik durumu gösterirken BD için daha zorlayıcı olmaktadır. Çünkü, SZ psikotik semptomlar (halüsinasyonlar ve sanrılar gibi), motivasyon eksikliği, sosyal geri çekilme ve hafıza açıkları görülürken BH, belirgin ruh hali değişimleri, yani mani ve depresyonun birbirini izleyen dönemleri vardır ve vakaların yarısı ila üçte ikisinde psikotik belirtiler içerdiği bulunmuştur. Çoğu karmaşık (Mendel olmayan) kökenli bozukluk gibi, bunların da genetik (kalıtsallık SZ için %80 ve BD için %93 kadar yükselmekte) ve çevresel faktörlerin bir kombinasyonundan kaynaklanması muhtemeldir (Gurung ve ark., 2015). Diğer asosiasyon çalışmaları, *CACNA1C* lokusunu hem şizofreni hem de bipolar bozukluk ile ilişkili olarak tanımlamıştır. Çalışmada elde edilen verilere göre, transkripsiyon faktörü EZH2'nin aşırı eksprese olması *CACNA1C* baskıladığı görülmüştür. Psikiyatrik bozukluklar için epigenomik ve transkriptomik veriler için bir referans veritabanı olan PD_NGSAAtlas'tan elde edilen RNA-seq verileri, kontrollere kıyasla şizofreni hastalarının EZH2 ekspresyonunda 3 kat artış göstermiştir. Bu çalışma, EZH2'nin, nörogelişimsel değişikliklere yol açan gelişimdeki bozulması veya yetişkin beyinde anormal ekspresyonunun yeniden etkileştirilmesi yoluyla şizofreni riskine katkıda bulunabileceğini önermektedir (Billingsley, ve ark., 2018). *CACNA1C* varyasyonu, 160 Çinli bireyde (96 şizofreni hastası ve 64 sağlıklı kontrol) genotipleme yapılmıştır. *CACNA1C* risk varyantı (rs1006737), şizofrenide kortikal beyin beyaz maddesi bütünlüğünü azalması ile ilişkili olduğu görülmüştür (San Woon, ve ark., 2014). Daha önce yapılan çalışmalarda şizofreni ve otizm dahil birçok psikiyatrik bozukluğun etiyolojisinde kalsiyum kanallarının rol oynadığı tespit edilmiştir. Ayrıca, *CACNA1C*'deki nadir mutasyonun, otizmle ilişkili fenotip dahil olmak üzere çok sistemli

bir bozukluk olan Timothy sendromuna neden olduğu görülmüştür. *CACNA1C*'deki SNP ile otizm arasındaki ilişkiyi araştırmak için önce *CACNA1C*'deki 18 SNP için aile temelli bir ilişkilendirme çalışması yapıldığında, iki SNP'nin (rs1006737 ve rs4765905) otizmle bir ilişki eğiliminin olduğu anlaşılmıştır. *CACNA1C*'nin Çin Han popülasyonunda otizmin genetik etiolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Li ve ark., 2015). Aile 1'de ortak varyant değişimi olarak tespit edilen *CACNA1C* geni hastaların klinik bulguları (BD) ile uyumaktadır. Bu gen klinik önemini henüz bilemediğimiz değişiklikleri içermesi nedeni ile hastalığa aday gen olarak düşünülebilir. Ailsel geçiş olan bir varyant değişimi olduğunu görülmektedir fakat büyük BD hasta gruplarında ve BD ailelerde prospektif çalışmalarla neticelendirilebilir sonuca ulaşmak mümkündür.

Anne ve çocukta ortak varyantlardan ikincisi ise *KMT2A* (Lizin Metiltransferaz 2A) geni NM_005933.4 transkriptinin c.10967G>A ve (p.Arg3656Gln) bölgesinde olan değişimdir. Tespit edilen varyant in-siliko analizlerde VUS olarak değerlendirilmiş olup literatür incelenmesinde mental retardasyon etkeni olan Wiedemann-Steiner Sendromu ile ilişkilendirilmiştir. Bu geninin 37 ekzonu vardır ve 11q23 kromozomal bölgesinde yer alır. Literatüre bakıldığında bu varyant ile ilgili bir yayına rastlanmamıştır. Bu gen, erken gelişim ve hematopoez sırasında gen ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan bir transkripsiyonel koaktivatörü kodlamaktadır. Kodlanmış protein, çok sayıda korunmuş işlevsel alan içermektedir. Bu alanlardan biri olan SET alanı, epigenetik transkripsiyonel aktivasyon ile ilişkili kromatin modifikasyonlarına aracılık eden histon H3 lizin 4 (H3K4) metiltransferaz aktivitesinden sorumludur. Anormal H3K4 trimetilasyonu, otizm gibi çeşitli nörolojik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (Shulha ve ark., 2012). Bilişsel ve nörogelişimsel hastalığı olan insanlarda sıklıkla prefrontal korteks (PFC) nöronlarında H3K4 metilasyonunda düzensizlikler görülmüştür (Huang ve ark., 2007). Genin, nöronal fonksiyonun epigenetik düzenleyicisi olarak rolü, devam eden bir araştırma alanıdır.

Anne ve çocukta tespit edilen son varyant *PRKN* (parkin RBR E3 ubikuitin protein ligaz) geni NM_004562.3 transkriptinde, 9. ekzonda c.719C>T ve (p.Thr240Met) bölgesinde yer alan bir değişimdir. Bu varyant heterozigot olup taşıyıcıdır. Tespit edilen varyant in-siliko analizlerde likely patojenik olarak değerlendirildi. Bu gendeki mutasyonların Parkinson hastalığına ve otozomal resesif juvenil Parkinson hastalığına neden olduğu bilinmektedir. En büyük insan genlerinden biri olan gen, parkin adı verilen proteini

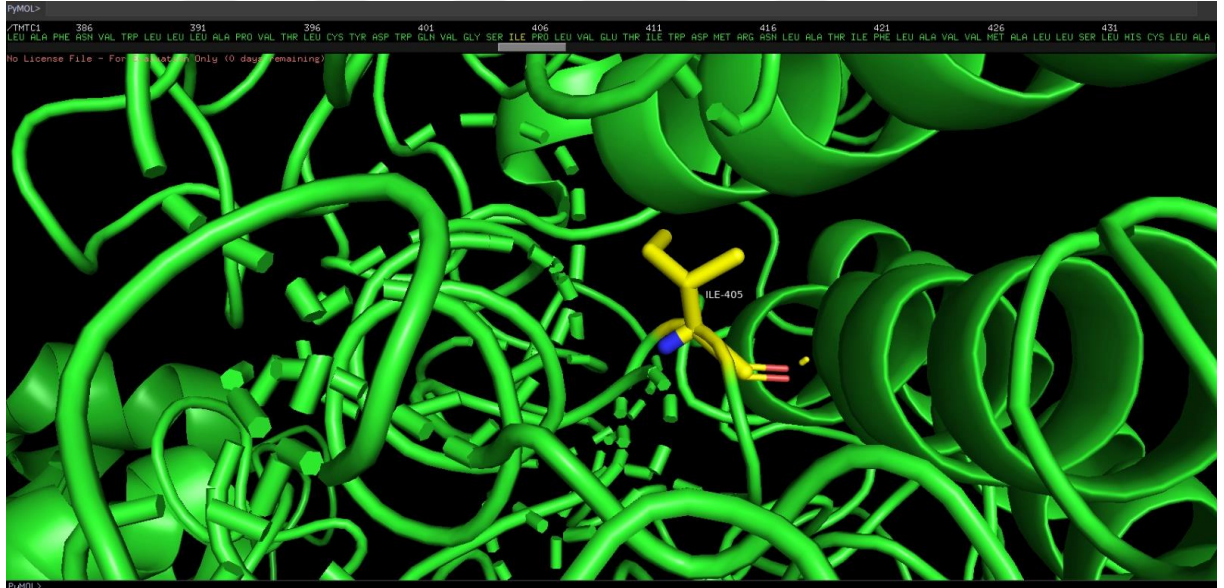
kodlamaktadır. Parkin, hasar görmüş ve fazla proteinleri ubiquitin yardımıyla gereksiz proteinleri parçalayan hücre mekanizmasında rol oynamaktadır. Ubiquitin-proteazom sistemindeki aktivitesi nedeniyle parkin, E3 ubiquitin ligaz adı verilen bir protein grubuna aittir. Parkin ayrıca sinir hücrelerinde sinaptik veziküllerin beslenmesini ve salınmasını da düzenlemektedir. Parkin'in, hücrelerdeki mitokondrinin bakımında yer aldığı görülmektedir. Mitokondriyal fonksiyondaki rolü hakkında çok az şey bilinmektedir. Araştırmalar, parkinin düzgün çalışmayan mitokondri yıkımını tetiklemeye yardımcı olabileceğini düşündürmektedir (Seirafi ve ark., 2015).

Literatüre bakıldığında *PRKN* geninin Parkinson yanında, şizofreni ve bipolar bozukluk ile ilişkili olduğu görülmektedir. Şizofrenide tüm genom DNA metilasyon profillerinin in silico analizinin gerçekleştirildiği bir çalışmada. şizofreni için yeni aday genleri ve yolları tanımlanmıştır. Bu çalışmada *APC*, *CACNB2* ve *PRKN* gibi metillenmiş genler bulunmuştur (Forero ve González-Giraldo, 2020). Başka bir çalışmada ise (Onofri ve ark., 2021) önceden var olan bipolar bozukluğun, parkinson hastalığının fenotipini etkilediği görülmüştür. Bu çalışmada *PRKN* mutasyonları taşıyan ve ailesel BD öyküsü olan parkinson hastalarında klinik seyrin olumsuz şekilde etkilendiği ve nöropsikiyatrik bozuklukların olduğu gözlenmiştir. Aile 1 de ortak varyant değişimi olarak tespit edilen *PRKN* genindeki nokta mutasyonu ve ailesel BD öyküsü olması risk etkeni olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca bu gendeki mitokondriyal disfonksiyon BD patofizyolojisi ile ilişkili olduğundan hastalığın patofizyolojisinde rol oynama potansiyeli taşımaktadır.

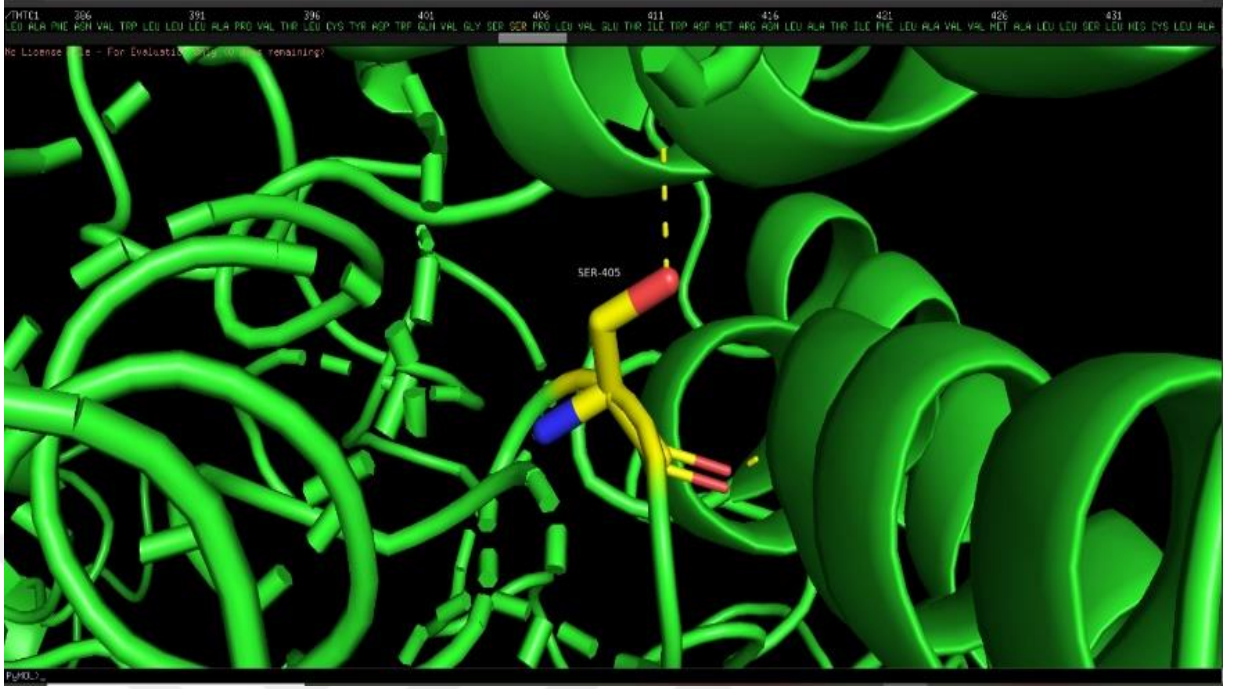
Aile 1 de annede görülen, *TMTC1* (transmembran ve tetratrikopeptit tekrar alanları içeren protein 1) geninde NM_001367875.2 transkriptinin 8. ekzonda c.1214T>G ve (p.Ile405Ser) bölgesinde bir **novel** varyant saptanmıştır. Bu varyant heterozigot olup taşıyıcıdır. Tespit edilen varyant in-siliko analizlerde patojenik olarak değerlendirilip, hastalıktan sorumlu olduğu düşünüldü. Polyhen2 skoru sonucunda muhtemelen hasar verici gen olarak belirlendi. Bu gen 283,95 kb olup 18 ekzondan oluşmaktadır, 12p11.22 kromozomal bölgede yer almaktadır. *TMTC1*, hücrel kalsiyum homeostazında yer alan membran proteindir. *TMTC1*, kalsiyum homeostazında yer alan endoplazmik retikulum (ER) proteinleri olarak tanımlanan dört transmembran ve tetratrikopeptit tekrar alanları içeren (TMTC) üyelerden biridir (Sunryd ve ark., 2014).

Bu varyant ile ilgili bir yayına rastlanmamıştır, herhangi bir hastalıkla ilişkilendirilmemiştir. *TMTC1* geni mutasyonları ile ilgili az sayıda yayın mevcuttur. Literatür incelemesi sonucunda şizofreni, major depresyon ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) için *TMTC1*'in aday gen olarak değerlendirilebileceği düşünülmüştür. Glikobiyoloji ve şizofreni ile ilgili araştırma sonucunda glikozilasyon enzimlerini kodlayan birkaç genin yakınındaki varyantların (*FUT9*, *MAN2A1*, *TMTC1*, *GALNT10* ve *B3GAT1*) şizofreni ile ilişkili olduğu görülmüştür. Ortak genetik varyantların beyin glikozilasyonunu değiştirdiğini ve şizofreni gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (Mealer ve ark., 2020).

Şizofreni ve nörodejeneratif bozukluklar ile ilgili bir çalışmada *WBP1L* ve *TMTC1* şizofreni genleri olarak gösterilmektedir. Ayrıca şizofreni ve amiyotrofik lateral skleroz (ALS) kaynaklı gen ekspresyonunun cilt, ince bağırsak, beyin korteksi ve akciğer dahil olmak üzere dört dokuda önemli ölçüde örtüştüğü gösterilmiştir (Li ve ark., 2021).



Şekil 5.1. Normal *TMTC1* protein konfigürasyonu



Şekil 5.2. p.Ile405Ser mutasyonundan sonraki protein konfigürasyonu

Annedeki diğer varyant değişimi *DGKH* (diasilgliserol kinaz eta) geninde NM_178009.5 transkripti 25. ekzonda yer alan c.3116C>T ve (p.Pro1039Leu) değişimidir. Tespit edilen varyant in-siliko analizlerde VUS olarak değerlendirildi. *DGKH* geni 13q14.11 kromozomal bölgede yer almakta olup 30 ekzondan oluşmaktadır. Literatür incelemesinde bipolar bozukluk ve nefrolitiazis hastalıkları ile ilişkilendirilmiştir. Bu hastalıkların patogenezi G proteinine bağlı reseptörlere (GPCR) bağlı azaltıcı etkiye sahip sinyal yolağı ve yüksek trombosit sitozolik Ca^{2+} 'ye yanıt sinyal yolağı ile açıklanmaktadır (Topham ve Prescott, 1999). Diasilgliserol kinazlar (DGK'ler), fosfatidik asit (PA) üretmek için 1,2,diasilgliserolü (DAG) metabolize eden on enzimlik bir gruptan oluşmaktadır. *DGKH* geni ise, DGK enzim ailesinin bir üyesini (Diasilgliserol / DAG'yi fosfatidik asit /fosfatidat/PA'ya dönüştüren) kodlamaktadır. Böylece, farklı hücrel hedeflere ve çok sayıda biyolojik süreçte zıt etkilere sahip bu ikinci haberciler tarafından aktive edilen sinyal yolakları arasında merkezi bir anahtar görevi görmektedir. Bu ailenin üyeleri, diasilgliserol ve fosfatidik asidin hücre içi konsantrasyonlarının düzenlenmesinde rol oynamaktadır (Murakami ve ark., 2003).

Literatürde bu gendeki varyasyon, bipolar bozukluk ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan bir çalışmada *DGKH*'deki üç haplotip risk varyantının (SNP rs9315885, rs1012053 ve rs1170191) beyin aktivasyonu üzerindeki etkilerini incelenmiştir. Denek grupları,

yüksek ailesel BD riski taşıyan genç bireyler (n=81) ile sağlıklı kontrollerden (n=75) oluşmaktadır. Denekler, önceki çalışmalarda açıklanan risk haplotiplerine göre gruplandırılmıştır. Sol medial frontal girusta, sol prekuneusta ve sağ parahipokampal girusta yüksek risk haplotip grup ile etkileşimi vardır. *DGKH* yüksek risk haplotipi, düşük riskli haplotip deneklere kıyasla bu bölgelerin daha fazla aktivasyonunu göstermiştir. Bu bulgular, sağlıklı kontrollerde *DGKH* geninin bipolar yüksek risk grubuna göre farklı etkileri olduğunu göstermektedir (Whalley, ve ark., 2012). *DGKH* geninin, BD için bir risk geni olduğu ve aynı zamanda tek kutuplu depresyon (UDP) ve yetişkin dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (aADHD) ile de ilişkili olduğu bulunmuştur (Weber ve ark., 2011). İnsan ve fare beyinde *DGKH* 'nin ekspresyon çalışmaları sonucunda, iki farklı *DGKH* transkriptinin, çeşitli dokularında belirgin oluşum sergilediği, ayrıca ekspresyon seviyelerinde farklılık gösterdiği görülmüştür. Bu transkriptler tarafından kodlanan proteinler, farklı biyokimyasal, hücre biyolojik özellikleri ve işlevleri öneren fonksiyonel protein alanlarında farklılık göstermektedir. qPCR analizleri, fare beyin gelişimi sırasında *DGKH* ifadesinde bir artış olduğunu ortaya koymuştur ve bu kinazın geç gelişim aşamalarında olası bir rolü olduğunu göstermektedir. Hipokampus nöronlarında ve serebellumda güçlü *DGKH* ekspresyonu ortaya çıkarken, insan beyindeki en yüksek *DGKH* ekspresyon seviyeleri striatumda bulunmuştur. Bu çalışmada, fare beyin gelişimi sırasında ekspresyonel değişiklikler ve insanlarda BD ile bağlantılı bölgelerin nöronlarında *DGKH* oluşumu ortaya çıkmıştır ve bu bozuklukda *DGKH*'nin etkisine dair kanıt sağlamaktadır (Weißflog ve ark., 2017). Doğu Asya vaka kontrol örneklerinin bir meta-analizinde saptanan polimorfizm (rs9315897) ile nominal bir ilişki saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucu *DGKH* ve BD arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (Takata, ve ark., 2011). Fosfatidilkolin takviyesi alan BD hipomani semptomları olan 16 yaşındaki Çinli bir erkek çocuk vakasının bildirildiği ve fosfatidilkolinin potansiyel yararlı etkisine bir açıklama sağlamak amacıyla *DGKH* geninin bir risk varyantı üzerinde yapılan bir çalışmada; BD ilişkili olduğu bildirilen *DGKH* geninin ilk intronunda yer alan rs77072822 bölgesinde bir risk genotipi saptanmıştır. Bu bulgu, fosfatidilkolin eksikliklerinin hafifletilmesinin, *DGKH* geninin risk varyantlarına eşlik edebileceği ve bu tür takviyelerin etkinliğini artırabileceği ve bipolar bozukluk için yeni tedavi stratejileri tasarlanabileceği hipotezini ortaya koymuştur (Rao ve ark., 2015). Bu gen annenin klinik bulguları ile uyumlu değerlendirilebilir ve bu hastalık açısından aday gen olarak düşünülebilir.

Aile 1 de sadece çocukta *STARD9* (STAR ile ilişkili lipid transfer proteini 9) geninin NM_020759.3 transkripti 23. ekzonda c.8288C>G ve (p.Ser2763Ter) varyantı tespit edilmiştir. Bu nokta mutasyonu proteinin sonlanmasına neden olmuştur. Tespit edilen varyant in-siliko analizlerde VUS olarak değerlendirildi. Bu gen 15q15.2 kromozomal bölgede yer almaktadır ve 33 ekzondan oluşmaktadır. *STAR* ile ilişkili lipid transferi (START) alanları, hücre içi lipid taşınmasında, lipid metabolizmasında ve hücre sinyal olaylarında yer alan 210 amino asitlik lipid bağlama alanlarıdır. *STARD9* genindeki START alanı homoloji göstermektedir. Temel işlevi lipid taşınması ve metabolizması, sinyal iletimi ve transkripsiyonel düzenleme ile ilgilidir. Aynı zamanda *STARD9*, mitoz sırasında iğ ipliklerinin oluşumu için gerekli olan mikrotübüle bağımlı motor proteini pericentriolar materyali (PCM) stabilize etmekte görevli sentrozomlarda lokalize olan bir genidir. Bu gen ağırlıklı olarak sinir sisteminde ifade edilmektedir. Bu genin fonksiyon kaybettiren hastalık nedeni olabileceğinin ipuçlarını veren yayınlar vardır (Okamoto ve ark., 2017).

Güncel literatür incelendiğinde spesifik dil bozukluğu ve zihinsel engel bulguları ile ilişkili olabileceği görülmektedir. Bu gen bipolar, şizofreni ve otizm ile ilişkili aday gen olarak düşünülmüştür. Yapılan epigenetik bir çalışmada BD hastalarının prefrontal korteksinde (PFC) beyin hücre tipine özgü DNA metilasyon analizi yapılmıştır. Analiz sonuçlarında, BD'de nöronal fonksiyon için önemli olan bazı anahtar genlerde hem nöronların hem de nöron olmayanların promotör metilasyonunun ve nöronal hipermetilasyonun azalmasına yönelik bir eğilim ortaya çıkmıştır. Nöronların metillenmiş bölgeleri, kinezin kompleksi genleri (*KIF'ler* ve *KLC3*), miyozin bileşenleri (*MYH'ler* ve *MYO'lar*), lipid transfer proteini (*STARD9*) ve dynein kompleksleri (*DNAH17* ve *DNAH10*) gibi genler ile ilgili olduğu görülmüştür. (Bundo ve ark., 2021). Otizm spektrum bozukluğunda (ASD) nadir görülen kalıtsal varyasyonların kapsamlı değerlendirilmesi yapılmıştır. Birden fazla etkilenen çocuğu olan ailelerden 2308 bireyin tüm genom dizi analizinde, nadir kalıtsal varyantlar tarafından desteklenen 16 yeni ASD risk geni dahil edilerek 65 risk geni tanımlamışlardır. Bu genler biri olan *STARD9* geni ASD ile ilişkilendirilmiştir (Ruzzo ve ark., 2019).

Aile 2 de annede VUS olarak değerlendirilen iki varyant (*ITIH1*, *SYNE1*) çocukta VUS olarak değerlendirilen bir varyant (*MARCKS*) ve her ikisinde patolojik olarak değerlendirilen bir varyant (*POLG*) tespit edildi.

Aile 2 de anne ve çocuğun her ikisinde *POLG* (DNA polimeraz gama) geninde NM_002693.3 transkriptinin 5.ekzonunda yer alan c.1120C>T ve (p.Arg374Ter) heterozigot bir değişim olduğu görüldü. Tespit edilen varyant in-siliko analizlerde patolojik olarak değerlendirildi. Bu nokta mutasyonu proteinin sonlanmasına sebep olmaktadır. Tespit edilen varyant PolyPhen-2 skoru sonuçlarına göre de damaging olarak sınıflandırıldı. Tespit edilen bu varyant literatürde mitokondriyal hastalıklar (Mitochondrial Dna Depletion Syndrome 4A) ile ilişkilendirilmiştir. *POLG* proteini, bir C-terminal polimeraz 'pol' alanı ve bir amino-terminal ekzonükleaz 'ekzo' alanından oluşur. Ekzo alanı, enzime bir düzeltme okuma aktivitesi vererek mitokondriyal DNA replikasyonunun arttırır. Mitokondri DNA'sının replikasyonunda *POLG* enzimin hem çekirdek hem de mitokondride rolünün bulunduğu gösterildi. *POLG* geni 15q26.1 kromozomal bölgede yer alır ve 23 ekzondan oluşmaktadır. 1239 amino asitten oluşan 140 kDa'lık bir protein üretmektedir. Bu gen tarafından kodlanan protein, mitokondriyal DNA polimerazın katalitik alt birimidir. Kodlanmış protein, polimorfik olabilen N-terminaline yakın bir poliglutamin yolu içerir. *POLG* genindeki mutasyonlar, tek başına veya kombinasyon halinde mitokondriyal DNA'nın çoklu delesyonlarına veya tükenmesine neden olur ve çok çeşitli klinik belirtilerle mitokondriyal hastalıklarla ilişkilidir. Bu hastalıklar; mitokondriyal DNA delesyonları 1 (PEOA1), duyuşsal ataksik nöropati dizartri ve oftalmoparezi (SANDO), Alpers-Huttenlocher sendromu (AHS) ve mitokondriyal nörogastrointestinal ensefalopati sendromu (MNGIE) ile ilerleyici dış oftalmoplejidir. Bu gen için aynı proteini kodlayan iki transkript (NM_001126131.2 ve NM_002693.3) varyantı bulunmuştur. İnsan *POLG*'si, en çok iskelet kası ve kalpte bulunan 4.5- ila 5.0 kb'lık bir mRNA olarak ifade edilir (Lamantea ve ark., 2002).. Mitokondri, hücre içi kalsiyum homeostazını düzenleyerek nöroplastisite ve apoptotik sinyalleşmede önemli bir rol oynamaktadır. Değişmiş kalsiyum homeostazı ve nöroplastisite BD patolojisinde mitokondri disfonksiyonu ile ilişkilendirilmektedir. *POLG* genindeki mutasyonlar bu sinyal yolağı üzerinden BD etkili olabilmektedir (Kato ve ark., 2005).

Literatür de BD ile ilişkisine bakıldığında, yapılan bir çalışmada bipolar bozukluğu olan 796 Japon hastada ve 767 kontrolde *POLG1* genindeki varyantlar araştırılmış ve *POLG1*'deki amino asit ikame varyantlarının etkilerini üç farklı değerlendirme yönteminde in silico tahminler, in vitro biyokimyasal tahliller ve klinik değerlendirme ile

POLG1'deki zararlı varyantların bipolar bozukluğun genetiğine katkıda bulunup bulunmadığı test edilmiştir. Zararlı *POLG1* varyantlarının, kontrol grubuna kıyasla bipolar bozukluğu olan hastalarda tanımlanan varyantlarda önemli ölçüde artmış olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bipolar bozuklukta mitokondriyal disfonksiyonla birlikte mevcut sonuçlar, zararlı *POLG1* varyantlarının multifaktöriyel hastalık için risk oluşturduğunu ortaya koymaktadır (Kasahara ve ark., 2017). Bir diğer çalışmada, BD hastaları, sağlıklı kontrol denekleriyle karşılaştırıldığında *POLG* ve *OGG1*'in mRNA ekspresyon seviyeleri ifadesinin azaldığı bulunmuştur (Munkholm et al., 2015). Mutant *POLG*'nin beyne özgü ekspresyonuna sahip transgenik farelerde, antidepresan kaynaklı mani benzeri davranış ve dişilerde östrus döngüsü ile ilgili periyodik aktivite ile bipolar bozukluğa benzeyen bir fenotip sergilediği görülmüştür. Bu fenotipler, bir trisiklik antidepresanın uygulanmasıyla kötüleşmiş, ancak lityum tedavisinden sonra düzelmiştir (Kato ve ark., 2007). Elde edilen veriler beyinde mtDNA kusurlarının birikmesinin, bipolar bozukluğa benzer tedavi yanıtları ile duygudurum bozukluğu benzeri zihinsel semptomlara neden olduğunu göstermektedir. Bu bulgular bipolar bozukluğun mitokondriyal disfonksiyon hipotezi ile uyumludur. Bipolar bozukluğun bu fare modeli gelecekteki ilaç geliştirme çalışmaları için kullanılabilir (Kasahara ve ark., 2006). Aile 2 anne ve çocuk lityum tedavisi almış olup bu çalışmada olduğu gibi tedavi sonrası düzelme olmuştur. Bu ailede klinik bulgular sonrasında tanı ve tedavide fayda görülmektedir ve bu gendeki mutasyonların hastalıkla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Annede *ITIH1* (inter-alfa-tripsin inhibitörü ağır zincir 1) geninde (NM_002215.4) transkriptinde c.2485G>A;(p.Gly829Arg) heterozigot **novel** bir varyant tespit edilmiştir. Tespit edilen varyant in-siliko analizlerde VUS olarak değerlendirildi. Varyant heterozigot olarak tespit edildiğinden taşıyıcıdır. Bu gen, inter-alfa-tripsin inhibitör protein ailesinin bir üyesini kodlamaktadır. Bunlardan en az biri, hepatositler tarafından kana salgılanan inter-alfa-tripsin inhibitör kompleksinin ağır zincirini oluşturmak için proteolitik olarak işlenen bir preproteini kodlamaktadır. Ağır zincir ayrıca hyaluronan ile etkileşime girmekte ve bu etkileşim ovulasyon, fertilizasyon ve birçok enflamatuvar hastalıkta rol oynamaktadır. Bu gen, kromozom 3p21.1 bölgesinde bulunmaktadır ve 22 ekzondan oluşmaktadır (Salier ve ar., 1987).

Literatür incelendiğinde ilişkili bir fenotipe rastlanmamıştır ancak bipolar bozukluk ve şizofreni ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Bu çalışmalardan biri,

Avrupa kökenli bireylerde bipolar bozukluğun asosiasyon çalışması ve meta-analizi sonucunda *ITIH1*, *GNL3*, *NEK4* ve *ITIH3*'te SNP tespit edildiği çalışmadır (Scott ve ark., 2009). Başka bir çalışmada şizofreni ve bipolar bozukluğun kombine GWAS analizi sonuçlarına göre *ODZ4* geninde yeni bir intronik varyant tanımlanmış olup bu varyant aynı zamanda *CACNA1C* ve *NEK4-ITIH1-ITIH3-ITIH4* bölgesindeki SNP'ler ile ilişkili bulunmuştur (Fullerton ve ark., 2012). Psikoz spektrumlu bilişsel bozukluklara genetik katkıda bulunanların belirlenmesi amacıyla yapılan bir başka çalışmada ise hem psikiyatrik hem de psikiyatrik olmayan ilaçlardan kaynaklanan antikolinerjik maruziyetleri açıklayan analizler sonucunda, kromozom 3p21.1 lokusunda yer alan *ITIH1* geninde bir SNP saptanmıştır. Kromozom 3p21.1 lokusunun daha önce sağlıklı bireylerde psikotik bozukluklar ve bilişsel performans riski ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Bu çalışma bulgularına göre, bu bölgenin bilişsel mekanizmalarla ilişkili bir psikoz risk alanı olabileceğini ve bu bölgedeki genler ile bilişsel işlev bozukluğuna bağlı hastalığın moleküler patolojisi arasındaki mekanik ilişkinin desteklendiği düşünülmüştür. (Eum ve ark., 2021). Bu gendeki varyant değişimi bipolar hastası olan anne ile ilişkilendirilebilir ve yapılan çalışmalarda belirgin bir fenotip olmaması bize bu genin hastalık için risk oluşturabileceğini ve aday gen olarak düşünülmesini sağlamaktadır.

Aile 2 de annede tespit edilen diğer bir varyant olan *SYNE1* (spektrin tekrarı içeren nükleer zarf protein 1) geninin (NM_182961.4) transkriptinde 99. ekzonda c.18658C>A ve (p.Arg6220Ser) bölgesinde heterozigot bir varyant saptanmıştır. Bu varyant değişimi insilico analizi sonucunda VUS olarak değerlendirilmiştir. Kromozomal 6q25.2 bölgesinde yer alan *SYNE1* geni 147 ekzon içermekte olup 550 kb ağırlığındadır. Tam uzunluktaki protein çok büyüktür (1 MDa) ve 8797 amino asit içerir; farklı izoformları kodlayan alternatif olarak eklenmiş transkript varyantları vardır. Bu gen, iskelet ve düz kasta eksprese edilen proteini ve nükleer plazma zarını aktin hücre iskeletine bağlayan yapısal proteinlerin spektrin ailesinin bir üyesi olan nesprin-1'i kodlamaktadır. Bu gendeki mutasyonlar, otozomal resesif serebellar ataksi tip 1 veya resesif Beauce ataksisi olarak da adlandırılan otozomal resesif spinocerebellar ataksi 8 ile ilişkilendirilmiştir (Cartwright ve Karakesisoglou; 2014). Temel olarak genetik ve farmakolojik çalışmalardan elde edilen kanıtlar, BD etiyolojisinde anormal glutamaterjik nörotransmisyon ve sinaptik plastisiteyi işaret etmiştir. CPG'ler, sinaptik plastisitenin potansiyel araçları olarak tanımlanan aktivite ile düzenlenen genlerdir. *CPG2*, *SYNE1*

geninin beyne özgü bir kopyasıdır. Yakın zamanda, neokorteks, hipokampus ve striatumda eksprese edilen ve dendritik dikenlerde uyarıcı sinapsların postsinaptik endositik bölgesine lokalize olan proteinleri kodlayan iki insan *CPG2* transkriptinin varlığı bildirildi (Cottrell ve ark., 2004; Loebrich ve ark., 2016). Son zamanlarda, nöropsikiyatrik bozuklukların GWAS' da, birden fazla proteini kodlayan büyük bir gen olan *SYNE1* genini içeren BD için bir risk lokusu tanımlanmıştır. Kontrol deneklerinin yanı sıra şizofreni ve depresyon hastalarına kıyasla, BD hastalarından alınan ölüm sonrası beyin dokusunda *CPG2* protein seviyeleri önemli ölçüde azalmıştır. *CPG2* promotör bölgesiyle eşleşen postmortem beyinlerdeki genetik varyantları belirlenmiş ve bunların gen ekspresyonunu olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Ayrıca *CPG2* ekspresyonunu, lokalizasyonunu ve sinaptik fonksiyonu etkileyen *CPG2* kodlama bölgelerinde yanlış anlamlı SNP'ler tanımlanmıştır. Bu çalışmanın bulguları, *SYNE1*'in *CPG2* bölgesindeki genetik varyasyonu, bazı kişilerde BD'ye duyarlılığın altında yatan glutamaterjik sinaps disfonksiyonu ile ilişkilendirmektedir. Ekzom dizileme ile tanımlanan *CPG2* kodlama bölgesindeki genetik varyantların, *CPG2* ekspresyonunu, hücre altı lokalizasyonunu ve sinaptik fonksiyonu etkilediğini gösterilmiştir (Rathje ve ark., 2019). BD, şizofreni ve majör depresyon dahil olmak üzere nöropsikiyatrik bozukluklar için risk lokuslarını belirlemek amacıyla yapılan bugüne kadarki en büyük GWAS çalışmasında, *SYNE1*'i kapsayan bölge genomdaki en güçlü BD ilişkili lokus olarak tanımlandı. Çalışmaya dahil edilen meta-analizler, *SYNE1*'deki SNP'ler istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Consortium 2013, 2014). Kanada ve Birleşik Krallık popülasyonlarında bipolar bozukluğun genom çapında ilişkilendirme çalışması, *SYNE1* ve *CSMD1* dahil olmak üzere hastalık lokuslarını doğrulamaktadır (Xu ve ark., 2014). Hem bipolar bozukluk hem de tekrarlayan majör depresyon vakaları (n=1159) ve kontrollerin (n=2592) incelenmesinde *SYNE1*'de BD ile ilişkili rs9371601 polimorfizmi tespit edilmiştir (Green ve ark., 2013). Çin popülasyonunda *SYNE1* genindeki rs9371601'in BD ile ilişkisi doğrulanmıştır (Li ve ark., 2019).

Aile 2 den çocukta tespit edilen *MARCKS* (Miristoillenmiş Alanin Zengin Protein Kinaz C Substrat) geninde NM_002356.7 transkriptinde c.452_453insA p.Lys152GlufsTer32 bölgesinde bir varyant tespit edilmiştir. Bu değişim heterozigottur ve bu aminoasit değişimi proteinin sonlanmasına neden olmuştur. Tespit edilen varyant in-siliko analizlerde patojenik olarak değerlendirildi. Literatür incelendiğinde ilişkili bir fenotipe

rastlanmamıştır ve ilişkili olduğu bir hastalık gösterilmemiştir. Bu gen tarafından kodlanan protein, protein kinaz C için bir substrattır. Plazma zarına lokalize ve bir aktin filamenti çapraz bağlama proteinidir. Protein kinaz C ile fosforilasyon veya kalsiyum-kalmodulin'e bağlanarak, aktin ve plazma zarı ile ilişkisini inhibe ederek, sitoplazmada yer almaktadır. *MARCKS*, aktin filamentlerinin organizasyonunu düzenlemektedir ve aktin filamentlerini plazma zarına tutturmaktadır. *MARCKS* geni 6q21 kromozal bölgesinde yer alır ve 6129 baz çiftinden oluşmakta olup 332 amino asit içermektedir. *MARCKS* beyinde ifade edilir, aksonlar, dendritler ve glial hücrelerde lokalizedir. Özellikle erken gelişim sırasında sinir dokusunda yüksek oranda eksprese edilen ancak erişkinde devam eden beyin büyümesi, nöronal göç, nörotransmitter salınımı, sinaptik plastisite, gastrulasyon, miyogenez ve vaskülojenez dahil olmak üzere diğer gelişimsel olayların düzenlenmesinde yer almaktadır (El Amri ve ark., 2018).

Litetatür incelendiğinde BD ile ilişkili sınırlı sayıda çalışmaya rastlanmıştır. İlgili bir çalışmada *MARCKS*, mRNA ekspresyonunun hem şizofreni hem de bipolar bozuklukta arttığı görülmüştür (Chen ve ark., 2021). Daha önce şizofreni ve bipolar bozukluk deneklerinden dorsolateral prefrontal kortekste (DLPFC) dendritik omurga kaybı olduğu bilinmektedir. Aktin hücre iskeletini düzenlediği bilinen genlerin mRNA ekspresyonunun omurga kaybı ile ilişkili olup olmadığını belirlemek üzere bir çalışma yapılmıştır. *MARCKS* mRNA ekspresyonu hem şizofreni hem de bipolar bozukluk hastalarında artmaktadır. *MARCKS*'ın şizofreni ve bipolar bozuklukta omurga kaybına katkıda bulunabileceği görüldü (Konopaske ve ark., 2015).

Aile 3 de, baba ve çocuk hasta ekzom verileri değerlendirildiğinde iki tane yüksek olasılıkla patojenik olan ortak varyant (*SDHA*, *NOTCH1*) değişimi, baba da bir tane vus varyant (*CMD1*) değişimi ve çocukta iki tane vus varyant (*ADRA2B*, *RELN*) değişimi olmak üzere toplamda beş tane heterozigot varyant değişimi tespit edildi.

Babadaki *CSMD1* (CUB Ve Sushi Çoklu Alanları 1) NM_033225.6 transkriptinde c.8687C>T;(p.Thr2896Met) heterozigot varyant değişimi tespit edilmiştir. Bu değişim in silico analizlerde VUS olarak değerlendirilmiştir. Bu varyant değişimi herhangi bir hastalık ile ilişkilendirilmemiştir. Literatür incelemesinde *CSMD1* ile ilişkili hastalıklar arasında aseruloplazminemi ve şizofreni bulunur. *CSMD1* geninin 8p23.2 kromozomal bölgesinde, 69 ekzon içerdiği ve 3564 amino asitten oluştuğu belirlenmiştir. *CSMD1*, oral

ve orofaringeal skuamöz hücreli karsinomların baskılayıcısıdır. Genomik dizi analizi ile *CSMD1* geni, baş ve boyun kanserinde delesyon 8p23 kromozomunun bir bölgesiyle eşleşmiştir. Bu gen öğrenme veya hafıza dahil olmak üzere çeşitli süreçlerin içerisinde etkili, gebelikte yer alan meme bezi dallanması ve üreme yapısı gelişiminde membranın ayrılmaz bir parçası olduğu tahmin edilmektedir. Ayrıca bu genin, koronavirüs biyolojisindeki rolü açısından gözden geçirildiğinde ve hastalıkla ilişkili varyantların yakınında lokusta olduğu görülmüştür (Lau ve ark., 2003).

Bugüne kadarki en büyük genom çapında yapılan çalışmada şizofreni hastalarında, beşi yeni ve ikisi daha önce dahil edilmiş olan yedi yeni varyant tanımlandı. Bunlar arasında, 8p23.2'deki *CUB* ve *CSMD1* geninde bulunan SNP rs10503253, çoklu nörogelişimsel bozukluk daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (Glancy ve ark., 2009).Yapılan bir çalışmada, *CSMD1* ekspresyonunun farelerde nöropsikolojik davranışların serbestleştirilmesini etkilediğini göstererek şizofreni yatkınlık geninin önemli bir biyolojik doğrulaması sağlamıştır ve böylece bu gen lokusunun psikopatolojideki potansiyel işlevseli gösterilmiştir. (Steen et al., 2013). Finlandiya popülasyonunda psikoz eğilimli çalışmada, 5'i daha önce şizofreni ve/veya bipolar bozuklukla ilişkili olan *CSMD1*, *CCDC141*, *SLC1A2*, *CACNA1C* ve *SNAP25*. 15 de yeni lokus tanımlanmıştır (Ortega-Alonso ve ark., 2017). Çin'in Shandong eyaleti popülasyonundaki 8. kromozom duyarlılık genleri kapsamlı bir şekilde karşılaştırılarak üç ana ruhsal bozukluk için yeni bir ilişki ortaya konmuştur. 8. kromozom üzerindeki toplam 48.753 SNP, 119 SZ, 253 BD (tip I), 177 MDB hastası ve 1000 kontrol üzerinde Affymetrix Genome-Wide Human SNP dizisi 6.0 ile genotiplenmiştir. İlişkili SNP lokusları kapsamlı bir şekilde ortaya çıkarılmış ve *CSMD1*, *NRG1*, *PXDNL*, *SGCZ* ve *TMEM66* duyarlılık genleri tanımlanmıştır. 986 SZ hastasından oluşan genişlemiş kohortta ilişkili SNP'lerin %95,9'una kadar yan genleri kopyanmış olduğu görüldü. Kanıtlar göz önüne alındığında, sonuçlarımız bipolar bozukluk ve majör depresif bozukluğun şizofreninin alt tipleri olabileceği düşünülmüştür (Chen ve ark., 2017). *CSMD1*, bir dizi nörobilişsel fenotipte zararlı etkilerle ilişkilendirildi. Spesifik olarak, risk aleli, genel bilişsel yetenek ve hafıza işlevinin nöropsikolojik ölçümlerinde daha düşük performansla ilişkilendirildi. Önceki kanıtlara uygun olarak, *CSMD1*'in bilişsel süreçlerle (yani yürütme işlevi) ilgili beyin işlevine aracılık edebileceğini; tanımlanan "A" risk alelinin beyin aktivitesi üzerindeki nispeten zararlı etkileri, *CSMD1*'in şizofreni riskini arttırdığı mekanizmanın bir parçasını

oluşturmaktadır (Donohoe et al., 2013). Başka bir çalışmada SZ ve BP hastalık riskleri ve travma sonrası stres bozukluğu (PTSD) ile paylaşılan genetik faktörler belirlenmiştir. Birkaç SNP'in genom çapında önemli olduğu görülmüştür. SZ/BP için ilişkilendirme gücü, 7187 vaka ve 8309 kontrolden oluşan birleşik örneklem büyüklüğü ile önemli ölçüde arttırılmıştır. En yüksek ilişki tamamlayıcı aktivasyonunun negatif düzenleyicisini kodlayan gen *CSMD1* olmuştur (Woo ve ark., 2017). 32 şizofreni hastası (Çinli hastalar) ve 48 sağlıklı kontrol arasında yapılan çalışmada SZ grubunda ve iki grup arasında tedaviden önce ve sonra *CSMD1*'in ekspresyonu, gerçek zamanlı kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (RT-qPCR) kullanılarak analiz edildi. SZ hastalarının periferik kan mononükleer hücrelerinde (PBMC'ler) *CSMD1* geninin ekspresyon seviyeleri, sağlıklı kontrollerdekinden daha düşük olduğu görüldü. Antipsikotik tedaviden sonra SZ hastalarının PBMC'lerinde *CSMD1* geninin ekspresyon seviyeleri, başlangıç SZ hastalarındakinden daha yüksek tespit edilmiştir. ($P < 0.05$). Çalışma sonuçları, *CSMD1* ekspresyonunun SCZ'nin hem gelişimi hem de antipsikotik tedavisi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Liu ve ark., 2019). Bu gen mutasyonları daha çok şizofreni ile ilişkilendirilmiştir. Burada babada tespit edilen bu gen varyant değişikliği kliniği ile tekrar değerlendirilebilir. BD ile SZ kliniği benzerlik gösterdiğinden tanı ve tedavi değişikliği sebep olabilir.

Aile 3 de çocukta VUS olarak tespit edilenlerden biri *ADRA2B* (α -2B-Adrenerjik Reseptör) geni NM_000682.7 transkriptinde c.1103G>A;(p.Arg368His) varyant değişimidir. Bu değişim in silico analizlerde VUS olarak değerlendirilmiştir. Bu varyant değişimi herhangi fenotip veya bir hastalık ile ilişkilendirilmemiştir. Bu gen 2q11.1 kromozomal bölgede yer almaktadır. Bu gen ile ilişkili hastalıkta ailevi erişkin miyoklonik epilepsi ve hafif bilişsel bozukluk yer almaktadır. *ADRA2B*, merkezi sinir sistemindeki sempatik sinirlerden ve adrenerjik nöronlardan nörotransmitter salınımını düzenlemede kritik bir role sahiptir.

Literatür incelendiğinde, *ADRA2B*'nin anksiyete ilişkili yolakta çalışan bir protein olduğu görülmüştür. (Small ve ark., 2001). *ADRA2B*'nin duygusal bellekteki bireyler arası farklılıklardaki rolü, noradrenerjik sinyalleme üzerindeki varsayılan etkilere dayanmaktadır. Bu etkisi, sağlıklı İsviçreli deneklerde gelişmiş duygusal hafızayı ve delesyon varyantının en az bir kopyasını taşıyan Ruanda soykırımından kurtulanlarda artan travmatik hatıraları gösteren bir çalışmada doğrulanmıştır (de Quervain ve ark.,

2007). *ADRA2B* genindeki fonksiyonel bir delesyon polimorfizmi, duygusal hafıza ve travma sonrası stres bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir. Noradrenalin geri alım inhibitörü reboksetin, sağlıklı ve depresif bireylerde negatif uyaranlar için gelişmiş hafızayı zayıflatır. Sağlıklı bireylerde *ADRA2B* genotipi ile reboksetinin duygusal hafıza üzerindeki etkisi incelendiğinde; *ADRA2B* delesyon taşıyıcılarının, negatif uyaranlar için, delesyon taşıyıcı olmayanlara kıyasla gelişmiş duygusal hafıza gösterdiği saptanmıştır. Reboksetin, delesyon taşıyıcı olmayanlarda negatif uyaranlar için gelişmiş hafızayı zayıflatmıştır, ancak delesyon taşıyıcılarında önemli bir etkisi olmamıştır. Bu durum, sağlıklı insanlarda duygusal işleme üzerindeki antidepresan ilaç etkilerini etkileyen genetik çeşitliliğin ilk gösterimidir (Gibbs ve ark., 2013).

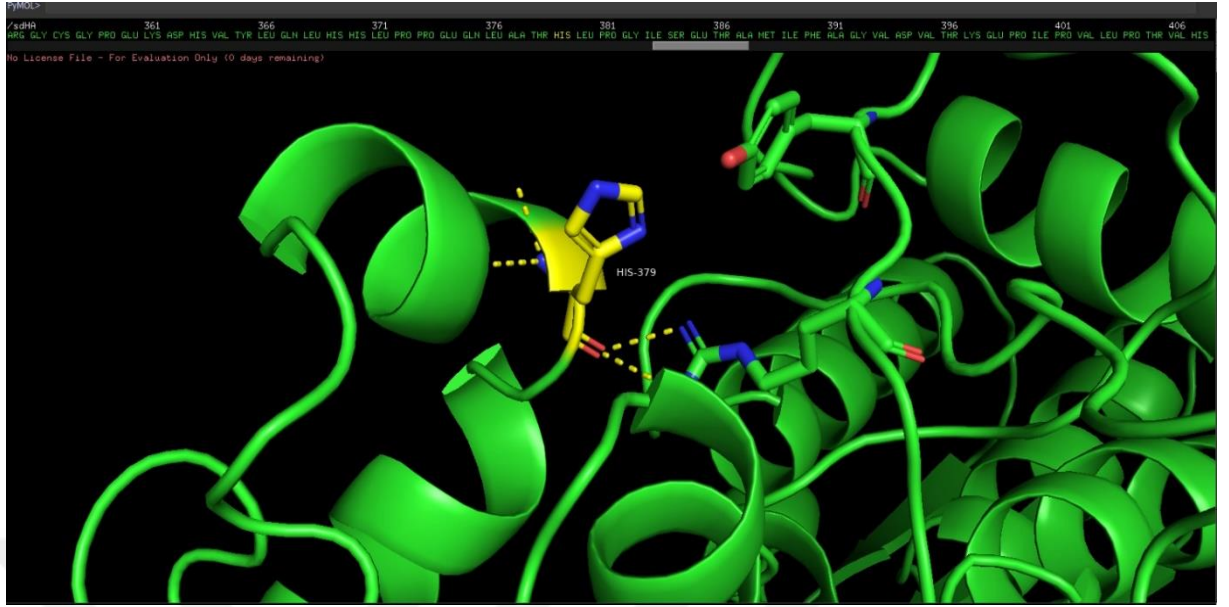
Çocukta ikinci tespit edilen varyant değişimi *RELN* (reelin) geninde NM_005045.4 transkriptinde gözlenen c.5711C>T; (p.Thr1904Met) değişimidir. Bu varyant insilico analiz sonucunda VUS olarak değerlendirilmiştir ve heterozigot olup taşıyıcıdır Bu genin mutasyonları literatürde serebellar hipoplazi ile otozomal resesif kalıtım gösteren lisensefali ile ilişkilendirilmiştir Bu proteinin şizofreni, otizm, bipolar bozukluk, majör depresyon ve temporal lob epilepsisi ile ilişkili migrasyon kusurlarında yer alabileceği görülmüştür. Reelin geni, beyin gelişimi sırasında hücre konumlandırması ve nöronal göç için kritik olan hücre-hücre etkileşimlerini kontrol ettiği düşünülen salgılanmış glikoproteindir. Reelin, lamine beyin yapılarının hücre mimarisinde, sinaptik iletim ve plastisitenin modülasyonunda önemli rol oynamaktadır (D'Arcangelo 2005). Bu varyant değişimi herhangi bir fenotip veya hastalık ile ilişkilendirilmemiştir. Yürütülen bu tez çalışmasında tespit edilen reelin genindeki bu varyant değişimi ile ilgili olarak literatürde iki çalışma bildirilmiştir. Birisi miyoklonus-distoni (MD) sendromunda tespit edilen nadir bir varyant olup üç kuşak bir MD ailesinde homozigotluk haritalaması ve MD'li 24 ek hastada ekzon analizi yapılmıştır. Sonuçta *RELN* geninde Thr1904Met bölgesinde nadir rastlanan bir missense değişim tespit edilmiştir. Bir MD kohortunun ek taramasıyla, iki ailede (Thr1904Met, Ile1217Met) *RELN* varyantları ve iki sporadik *RELN* mutasyon taşıyıcısı (Pro1703Arg, Leu411Ile) belirlenmiştir. *RELN* mutasyonlarının MD'nin genetik heterojenliğine katkıda bulunduğu görülmüştür (Groen ve ark., 2015). Diğer çalışmada, ailesel olmayan epilepside bu varyant tespit edilmiştir. 243 yetişkin hastada seçilen 178 bilinen epilepsi ile ilişkili genlerin tüm ekzom dizilimi yapılmıştır. Her varyantın patojenitesi, ACMG'ye göre sınıflandırıldı. Ciddi fenotiplere sahip erken başlangıçlı

epilepsilerle ilişkilendirilen genlerde tanımlanan bu potansiyel olarak patojenik varyantlar, bu çalışmada yetişkinlikte başlayan veya yetişkinliğe kadar süren epilepsilerle de bağlantılı olduğu görülmüştür. Nörogelişimle ilişkili epilepsi genleri, örneğin *TSC2* veya *RELN* veya yapısal beyin lezyonları, epilepsi farmakodirenci ile daha güçlü bir şekilde ilişkili olduğu ortaya koymuşlardır (Kang ve ark., 2019). Bizde bipolar hastamızda tespit ettiğimiz bu varyant ACMG'ye göre VUS, klinik öneminin henüz belirsiz olduğunu düşündürmektedir ve çalışmalarda daha ağırlıklı SZ için risk taşıdığını görmekteyiz. Yine babasında olduğu gibi hastanın kliniğini değerlendirip, tanı ve tedaviyi tekrardan gözden geçirmek faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Genetik çalışmaların sonuçları, Reelin geninin şizofreni ve otizm spektrum bozukluğu dahil olmak üzere psikiyatrik bozukluklarla ilişkili olduğunu göstermiştir (Ishii, ve ark., 2016). Spesifik olarak, *RELN*'nin nadir varyantları, de novo veya nadir yanlış anlamlı varyantlar ve *RELN*'nin ekzonik delesyonu dahil olmak üzere şizofreni için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (Sobue ve ark., 2018). Ayrıca yakın zamanda Japon deneklerden oluşan bir kohortta yapılan yüksek çözünürlüklü array kullanılarak genom çapında kopya sayısı varyasyon analizi, *RELN*'de yeni bir ekzonik delesyona sahip bir şizofreni hastasını tanımladı (Kushima ve ark., 2017). Ek olarak, postmortem çalışmalar, SZ'li hastalarda *RELN* ekspresyonunun birçok beyin bölgesinde azaldığını ortaya koymuştur (Eastwood ve Harrison, 2006). Önceki çalışmalarda, reelin fonksiyonunu değerlendirmek için iki Reln-mutant fare kullanılmıştır. Jackson Reln homozigot fareleri (Relnrl-J) 150 kB'lik bir genomik delesyona sahipken, Orleans Reln homozigot fareleri (Relnrl-Orl) 220-bp'lik bir delesyon ile bir transkript üretmektedir. Reelin proteini, Relnrl-J farelerinde üretilmezken, Relnrl-Orl fareleri, C-terminalinde kısmen bölünmüş, salgılanmayan bir protein ürettiği görülmüştür. Reelin sinyali, hem Relnrl-J hem de Relnrl-Orl farelerinde ters kortikal katmanlamayı ve serebellar atrofiyi indüklemiştir. Ayrıca, heterozigot Relnrl-J (Relnrl-J/+) fareleri, hafıza işlev bozukluğu, kaygı ve prepulse inhibisyonu (PPI) göstermiştir (Sawahata ve ark., 2020). Eastwood ve Harrison daha önce tanımladığı SZ Japon hastasında Reln'nin beyin işlevindeki rollerini daha fazla araştırmak için, hastadan (Reln-del fareleri) tanımlanan spesifik *RELN* delesyonuna sahip C57BL/6 J suşunu kullanarak bir fare soyu oluşturmuştur. Reln-del fareleri, WT farelerine kıyasla öğrenme yeteneğinin bozulduğunu, ancak davranışsal esnekliğin etkilenmediğini göstermektedir (Liao ve ark., 2022). SZ ve BP bozukluk hastalarında değişmiş *RELN* ekspresyonunun

klasik mendel genetik bozukluklarıyla bağdaştırılmasının zor olduğundan bozukluklar değiştirilmiş epigenetik homeostaz ile ilişkilendirmiştir. Psikotik hastalarda *RELN* promoter hipermetilasyonuna ve *RELN* protein miktarlarında azalmaya yol açtığından kaynakdığı öngörülmektedir. GABAerjik kortikolimbik nöronlardan azalan *RELN* sentezi ve salınımı, psikotik ve psikotik olmayan deneklerde sinaptik plastisiteyi ve bilişi düzenleyen piramidal nöron dendritlerinde etkili olan epigenetik patofizyolojik mekanizmaları aydınlatmak için bir model olarak öngörülmüştür (Guidotti ve ark., 2016). SZ ve BP bozukluğu olan hastalardan ve sağlıklı kontrollerden alınan ölüm sonrası beyin örneklerinde toplam *RELN* ifadesini, alelik ifadeyi ve iki alternatif *RELN* izoformu incelenmiştir. Şizofreni veya bipolar bozuklukta toplam *RELN* ifadesinde anlamlı bir azalma bulunamamıştır. Bununla birlikte, bipolar bozuklukta C-terminal bölgesinin eksik olduğu kısa *RELN* izoformunun oranında önemli bir azalma ve şizofrenide *RELN*'nin alelik ifadesinde dengesizlik bulunmuştur. Ek olarak, *RELN* ifadesindeki varyasyon ile kadınlarda şizofreni ile ilişkili olduğu bulunan bir intronik SNP olan rs7341475 arasındaki ilişki test edilmiştir. Kadınlarda veya tüm örnekleme rs7341474 ile *RELN*'nin toplam ifadesi arasında bir ilişki bulunamamıştır. Son olarak, gen bölgesindeki 83 SNP *RELN*'nin ekspresyon varyasyonu ile ilişkilendirmek için test edilmiş, ancak hiçbirinin anlamlı olmadığı görülmüştür. Bu çalışma ayrıca *RELN* disfonksiyonu ile psikiyatrik bozukluklar arasındaki bağlantıyı desteklemektedir (Ovadia ve Shifman 2011).

Aile 3 de baba ve çocukta ortak varyant *SDHA* (*süksinat dehidrojenaz kompleksi flavoprotein alt birimi A*) geninde NM_004168.4 transkriptinde 9. ekzonda c.1136G>A;(p.Arg379His) değişimi tespit edilmiştir. Bu gen insilico tahmin analizlerine göre yüksek olasılıkla patojenik olarak değerlendirildi. Polyhen2 skoru sonucunda muhtemelen hasar verici gen olarak belirlendi. *SDHA* geni 5p15.33 kromozomal bölgede yer alır. Bu gendeki mutasyonlar, otozomal resesif kalıtım gösteren Leigh Sendromu olarak bilinen bir tür mitokondriyal solunum zinciri eksikliği ve ataksi ve geç başlangıçlı optik atrofi ile nörodejenerasyon ile ilişkilendirilmiştir. *SDHA* geni, mitokondriyal solunum zincirinin bir kompleksi olan süksinat-ubikinon oksidoredüktazın ana katalitik alt birimini kodlar. Kompleks, nükleer olarak kodlanmış dört alt birimden oluşur ve mitokondriyal iç zarda lokalizedir. Bu gen için farklı izoformları kodlayan alternatif olarak eklenmiş transkript varyantları bulunmuştur. *SDH* enzimi, hücrelerin içindeki besinlerden gelen enerjiyi hücrelerin kullanabileceği bir forma dönüştüren yapılar olan



Şekil 5.4. p.Arg379His mutasyonundan sonraki protein konfigürasyonu

Aile 3 de elde ettiğimiz bu varyant ile ilişkili literatürde bildirilmiş herhangi bir yayına rastlanmamıştır. Bu gen ile ilişkili bir çalışmada ilk kez majör depresif bozukluk (MDB) ve bipolar bozukluk (BD) hastalarının hem dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC) hem de anterior singulat korteks (ACC) proteomik profilleri araştırılmıştır. MDB ve BD hastalarının bu iki beyin bölgesinde ilgili kontrollere kıyasla önemli ölçüde değiştiği belirlenmiştir. Bunlar, MDB hastalarında DLPFC'de *OGDH*, *SDHA* ve *COX5B*'yi; *PFN1*, MDB hastalarının ACC'sinde *HSP90AA1* ve *PDCD6IP*; BD hastalarında DLPFC'de *DBN1*, *DBNL* ve *MYH9* genleridir (Qi ve ark., 2022).

Aile 3 de baba ve çocukta ortak tespit ettiğimiz ikinci varyant *NOTCH1* (*notch reseptör1*) geninde NM_017617.5 transkripti c.3853G>A;(p.Val1285Met) dir. Tespit edilen varyant in-siliko analizlerde yüksek olasılıkla patojenik olarak değerlendirildi. Literatürde aort kapak hastalığı ve Adams-Oliver Sendromu 5 ile ilişkilidir. *NOTCH1* geni 9q34.3kromozom bölgesinde yer alır. *NOTCH1*, Notch sinyal yolunda yer alan bir reseptör grubu olan *NOTCH* protein ailesini kodlayan bilinen dört genden biridir. Bu Tip I transmembran protein ailesinin üyeleri, çoklu epidermal büyüme faktörü benzeri (EGF) tekrarlarından oluşan hücre dışı bir alan ve çok sayıda farklı alan tipinden oluşan bir hücre içi alan dahil olmak üzere yapısal özellikleri paylaşmaktadır. *NOTCH* proteinleri, N-terminal EGF benzeri tekrarlar ve ardından sinyalleşmeyi önlemek için ligandlarla bir kompleks oluşturan LNR alanları ile karakterize edilmektedir. *NOTCH* sinyali, Notch

ailesi reseptörlerinin aynı kökenli ligandlarına bağlanması yoluyla fiziksel olarak yanyana olan hücreler arasındaki etkileşimleri düzenleyen, evrimsel olarak korunmuş bir hücreler arası sinyal yoludur. Notch sinyal yolu, hücre kaderi spesifikasyonu, farklılaşması, çoğalması ve hayatta kalması ile ilgili süreçlerde yer almaktadır. Kodlanan preproteine, olgun hücre yüzeyi reseptörünü oluşturmak üzere heterodimerize olan iki polipeptit zinciri oluşturmak için trans-Golgi ağında proteolitik olarak işlenmektedir. Bu reseptör, çok sayıda hücre ve doku tipinin gelişiminde rol oynamaktadır (Artavanis-Tsakonas ve ark.,1995). *NOTCH1*, Notch sinyal sistemi nörodejeneratif hastalıklar ile ilişkili kimyasal yollarda yer almaktadır. Temelde vasküler sistemlerde önemli bir gendir. Bizim çalışmamızda tespit ettiğimiz bu gendeki varyant değişimi de literatürde vasküler sistemle uyumlu bir çalışma mevcuttur. Bu çalışmada sol ventrikül çıkış yolu obstrüktif kusuruna (LVOTO) neden olduğu *NOTCH1*'deki varyant değişimlerinin Avrupalı 49 aileden oluşan bir kohortta incelenmiştir. *NOTCH1*'de 400 kodlayan ve kodlamayan varyantın ilişkisini incelenmiştir. Bu incelenme sonucunda p.Val1285Met aminoasit değişimi tespit edilmiştir.

Bu gendeki diğer varyant değişimlerinin nörodejeneratif hastalıklar ile ilişkili olabileceği görülmüştür. Notch sinyali uzun zamandır yetişkin nöroenezinde birincil rol oynayan faktör olarak tanımlanmıştır. *NOTCH* reseptörleri nöral kök hücrelerde ve subgranüler bölgede (SGZ)'deki progenitörlerde ifade edilmektedir (Tip-1 hücreler). Nöral kök hücrelerde, Notch sinyalinin bileşenleri, farklılaşmamış, proliferatif bir durumu sürdürmek ve dolayısıyla nöral kök hücre havuzunu korumak için esas olarak birlikte çalışmaktadır. *NOTCH1*'in inaktivasyonu, mitotik progenitörlerin ve nöroenezin azalmasına yol açarken, *NOTCH1* sinyalinin aktivasyonu, nöral kök hücreleri artırır ve nöronlar glial hücrelerin üretilmesine neden olmaktadır. DNA bağlayıcı protein RBPj'nin yetişkinlerde delesyonu, nöral kök hücrelerin tükenmesine neden olur. *NOTCH1* heterozigot mutasyonlar, uzamsal öğrenme ve hafızada eksiklikler göstermektedir. Bu nedenle, Notch sinyali, SZ'nin ve özellikle bilişsel eksikliklerin etiyolojisinde yer alabilir (Ables ve ark., 2010). Bipolar hastalığının *NOTCH1* geni ile ilişkisini incelediğimizde literatürde bir çalışmada, genler ve fenotipler arasındaki ilişkileri inceleyen bir biyoinformatik yöntem olan ağırlıklı gen koekspresyon ağ analizi (WGCNA) kullanarak BD'de yer alan temel yollar ve genler tanımlanmıştır. Biyolojik süreçlerde (aktin filament bazlı süreç) ve yollarda (dört gen *NOTCH1*, *POMC*, *NGF* ve *DRD2*) tanımlandı. Analiz

edilğinde *NOTCH1*'in geninin aktin filament bazlı süreç ve akson gelişimi gibi çeşitli biyolojik süreçlerin dahil olduğu doğrulanmıştır (Zhang ve ark., 2021).

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada bipolar bozukluğun genetik etkilerinin değerlendirilmesi için yaptığımız WES analizi sonucunda hastalarımızın bulguları ile birlikte değerlendirdiğimizde, BD'nin patogenezinde aday olarak düşünebilecek birkaç novel gen (*TMTC1*, *ITIH1*) varyantları olduğunu gördük. Bu genlerin hastalığın etiyolojisindeki yerini belirlemek, tanı ve tedavisindeki potansiyel yerini belirlemek için daha büyük hasta gruplarında prospektif çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

- Abdolmaleky, H. M., Cheng, K. H., Faraone, S. V., Wilcox, M., Glatt, S. J., Gao, F. et al. (2006) Hypomethylation of MB-COMT promoter is a major risk factor for schizophrenia and bipolar disorder. *Hum Mol Genet*, 15(21), 3132-3145.
- Abdolmaleky, H. M., Cheng, K. H., Russo, A., Smith, C. L., Faraone, S. V., Wilcox, M. et al. (2005) Hypermethylation of the reelin (RELN) promoter in the brain of schizophrenic patients: a preliminary report. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 134B(1), 60-66.
- Abdolmaleky, H. M., Smith, C. L., Faraone, S. V., Shafa, R., Stone, W., Glatt, S. J. et al. (2004) Methylomics in psychiatry: Modulation of gene-environment interactions may be through DNA methylation. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 127B(1), 51-59.
- Ables, J. L., DeCarolis, N. A., Johnson, M. A., Rivera, P. D., Gao, Z., Cooper, D. C. et al. (2010) Notch1 is required for maintenance of the reservoir of adult hippocampal stem cells. *Journal of Neuroscience*, 30(31), 10484-10492.
- Abreu, L. N., Lafer, B., Baca-Garcia, E., Oquendo, M. A. (2009) Suicidal ideation and suicide attempts in bipolar disorder type I: an update for the clinician. *Braz J Psychiatry*, 31(3), 271-280.
- Alexander, F., Selesnick, S. T. (1965) Freud-Bleuler Correspondence. *Arch Gen Psychiatry*, 12(1), 1-9.
- Angst, J., Marneros, A. (2001) Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *J Affect Disord*, 67(1-3), 3-19.
- Artavanis-Tsakonas, S., Matsuno, K., Fortini, M. E. (1995) Notch signaling. *Science*, 268(5208), 225-232.
- Association, A. P. (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, DSM-5 (Vol. 21). American Psychiatric Publishing.
- Ateş, Ö., Çelikel, F. Ç., Taycan, S. E., Sezer, S., Karakuş, N. (2013) Association between 1603C>T polymorphism of DBH gene and bipolar disorder in a Turkish population. *Gene*, 519(2), 356-359.
- Barnett, J. H., Smoller, J. W. (2009) The genetics of bipolar disorder. *Neuroscience*, 164(1), 331-343.
- Bauer, M., Beaulieu, S., Dunner, D. L., Lafer, B., Kupka, R. (2008) Rapid cycling bipolar disorder--diagnostic concepts. *Bipolar Disord*, 10(1 Pt 2), 153-162.
- Bauer, M., Glenn, T., Alda, M., Aleksandrovich, M. A., Andreassen, O. A., Angelopoulos, E. et al. (2017) Solar insolation in springtime influences age of onset of bipolar I disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 136(6), 571-582.
- Bauer, M. S., Whybrow, P. C., Winokur, A. (1990) Rapid cycling bipolar affective disorder. I. Association with grade I hypothyroidism. *Arch Gen Psychiatry*, 47(5), 427-432.

- Benazzi, F., Akiskal, H. S. (2006) Biphasic course in bipolar II outpatients: prevalence and clinical correlates of a cyclic pattern described by Baillarger and Falret in hospitalised patients in 1854. *J Affect Disord*, 96(3), 183-187.
- Berk, M., Bodemer, W., van Oudenhove, T., Butkowiak, N. (1994) Dopamine increases platelet intracellular calcium in bipolar affective disorder and controls. *Int Clin Psychopharmacol*, 9(4), 291-293.
- Berk, M., Kapczinski, F., Andreazza, A. C., Dean, O. M., Giorlando, F., Maes, M. et al. (2011) Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev*, 35(3), 804-817.
- Bertelsen, A., Harvald, B., Hauge, M. (1977) A Danish twin study of manic-depressive disorders. *Br J Psychiatry*, 130(4), 330-351.
- Bienvenu, O. J., Davydow, D. S., Kendler, K. S. (2011) Psychiatric 'diseases' versus behavioral disorders and degree of genetic influence. *Psychol Med*, 41(1), 33-40.
- Billingsley, K. J., Manca, M., Gianfrancesco, O., Collier, D. A., Sharp, H., Bubb, V. J. et al. (2018) Regulatory characterisation of the schizophrenia-associated CACNA1C proximal promoter and the potential role for the transcription factor EZH2 in schizophrenia aetiology. *Schizophr Res*, 199, 168-175.
- Birmaher, B., Axelson, D., Goldstein, B., Strober, M., Gill, M. K., Hunt, J. (2012) Four-year longitudinal course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders: the course and outcome of bipolar youth (COBY) study. *Focus*, 10(3), 389-400.
- Bogdanovic, O., Veenstra, G. J. (2009) DNA methylation and methyl-CpG binding proteins: developmental requirements and function. *Chromosoma*, 118(5), 549-565.
- Budde, M., Forstner, A., Adorjan, K., Schaupp, S., Nöthen, M., Schulze, T. (2017) Genetische Grundlagen der bipolaren Störung. *Der Nervenarzt*, 88(7), 755-759.
- Budde, M., Degner, D., Brockmoller, J., Schulze, T. G. (2017) Pharmacogenomic aspects of bipolar disorder: An update. *Eur Neuropsychopharmacol*, 27(6), 599-609.
- Bundo, M., Ueda, J., Nakachi, Y., Kasai, K., Kato, T., Iwamoto, K. (2021) Decreased DNA methylation at promoters and gene-specific neuronal hypermethylation in the prefrontal cortex of patients with bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 26(7), 3407-3418.
- Cardno, A. G., Marshall, E. J., Coid, B., Macdonald, A. M., Ribchester, T. R., Davies, N. J. et al. (1999) Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. *Arch Gen Psychiatry*, 56(2), 162-168.
- Carlson, G. A., Pataki, C. (2016) Understanding Early Age of Onset: a Review of the Last 5 Years. *Curr Psychiatry Rep*, 18(12), 114.
- Cartwright, S., Karakesisoglou, I. (2014). Nesprins in health and disease. *Seminars in cell & developmental biology*,
- Charney, A. W., Ruderfer, D. M., Stahl, E. A., Moran, J. L., Chambert, K., Belliveau, R. A. et al. (2017) Evidence for genetic heterogeneity between clinical subtypes of bipolar disorder. *Transl Psychiatry*, 7(1), e993.

- Chen, D. T., Jiang, X., Akula, N., Shugart, Y. Y., Wendland, J. R., Steele, C. J. et al. (2013) Genome-wide association study meta-analysis of European and Asian-ancestry samples identifies three novel loci associated with bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 18(2), 195-205.
- Chen, X., Long, F., Cai, B., Chen, X.Chen, G. (2017) A novel relationship for schizophrenia, bipolar and major depressive disorder Part 5: a hint from chromosome 5 high density association screen. *American journal of translational research*, 9(5), 2473.
- Chen, Y. C., Carter, H., Parla, J., Kramer, M., Goes, F. S., Pirooznia, M. et al. (2013) A hybrid likelihood model for sequence-based disease association studies. *PLoS Genet*, 9(1), e1003224.
- Chen, Z., Zhang, W., Selmi, C., Ridgway, W. M., Leung, P. S., Zhang, F. et al. (2021) The myristoylated alanine-rich C-kinase substrates (MARCKS): A membrane-anchored mediator of the cell function. *Autoimmunity reviews*, 20(11), 102942.
- Cho, H. J., Lavretsky, H., Olmstead, R., Levin, M. J., Oxman, M. N.Irwin, M. R. (2008) Sleep disturbance and depression recurrence in community-dwelling older adults: a prospective study. *Am J Psychiatry*, 165(12), 1543-1550.
- Chudal, R., Sourander, A., Polo-Kantola, P., Hinkka-Yli-Salomaki, S., Lehti, V., Sucksdorff, D. et al. (2014) Perinatal factors and the risk of bipolar disorder in Finland. *J Affect Disord*, 155, 75-80.
- Cichon, S., Mühleisen, T. W., Degenhardt, F. A., Mattheisen, M., Miró, X., Strohmaier, J. et al. (2011) Genome-wide association study identifies genetic variation in neurocan as a susceptibility factor for bipolar disorder. *The American Journal of Human Genetics*, 88(3), 372-381.
- Consortium, C.-D. G. o. t. P. G. (2013) Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *The Lancet*, 381(9875), 1371-1379.
- Coryell, W., Endicott, J., Maser, J. D., Keller, M. B., Leon, A. C.Akiskal, H. S. (1995) Long-term stability of polarity distinctions in the affective disorders. *Am J Psychiatry*, 152(3), 385-390.
- Cottrell, J. R., Borok, E., Horvath, T. L.Nedivi, E. (2004) CPG2: a brain-and synapse-specific protein that regulates the endocytosis of glutamate receptors. *Neuron*, 44(4), 677-690.
- Craddock, N., Dave, S.Greening, J. (2001) Association studies of bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 3(6), 284-298.
- Craddock, N., O'Donovan, M. C.Owen, M. J. (2009) Psychosis genetics: modeling the relationship between schizophrenia, bipolar disorder, and mixed (or "schizoaffective") psychoses. *Schizophrenia bulletin*, 35(3), 482-490.
- Cruceanu, C., Ambalavanan, A., Spiegelman, D., Gauthier, J., Lafreniere, R. G., Dion, P. A. et al. (2013) Family-based exome-sequencing approach identifies rare susceptibility variants for lithium-responsive bipolar disorder. *Genome*, 56(10), 634-640.

- D'Mello, D. A., McNeil, J. A., Msibi, B. (1995) Seasons and bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry*, 7(1), 11-18.
- D'Arcangelo, G. (2005) Apoer2: a reelin receptor to remember. *Neuron*, 47(4), 471-473.
- Dai, S., Hall, D. D., Hell, J. W. (2009) Supramolecular assemblies and localized regulation of voltage-gated ion channels. *Physiol Rev*, 89(2), 411-452.
- de Quervain, D. J., Kolassa, I.-T., Ertl, V., Onyut, P. L., Neuner, F., Elbert, T. et al. (2007) A deletion variant of the $\alpha 2b$ -adrenoceptor is related to emotional memory in Europeans and Africans. *Nature neuroscience*, 10(9), 1137-1139.
- Dempster, E. L., Mill, J., Craig, I. W., Collier, D. A. (2006) The quantification of COMT mRNA in post mortem cerebellum tissue: diagnosis, genotype, methylation and expression. *BMC Med Genet*, 7(1), 10.
- Dick, D. M., Foroud, T., Flury, L., Bowman, E. S., Miller, M. J., Rau, N. L. et al. (2003) 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*, 73(1), 107-114.
- Diler, R. S. (2007) Pediatric bipolar disorder: A global perspective. Nova Publishers.
- Donohoe, G., Walters, J., Hargreaves, A., Rose, E. J., Morris, D., Fahey, C. et al. (2013) Neuropsychological effects of the CSMD1 genome-wide associated schizophrenia risk variant rs10503253. *Genes, Brain and Behavior*, 12(2), 203-209.
- Doyle, G. A., Lai, A. T., Chou, A. D., Wang, M. J., Gai, X., Rappaport, E. F. et al. (2012) Re-sequencing of ankyrin 3 exon 48 and case-control association analysis of rare variants in bipolar disorder type I. *Bipolar Disord*, 14(8), 809-821.
- Eastwood, S. L., Harrison, P. J. (2006) Cellular basis of reduced cortical reelin expression in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 163(3), 540-542.
- El Amri, M., Fitzgerald, U., Schlosser, G. (2018) MARCKS and MARCKS-like proteins in development and regeneration. *Journal of biomedical science*, 25, 1-12.
- Eum, S., Hill, S. K., Alliey-Rodriguez, N., Stevenson, J. M., Rubin, L. H., Lee, A. M. et al. (2021) Genome-wide association study accounting for anticholinergic burden to examine cognitive dysfunction in psychotic disorders. *Neuropsychopharmacology*, 46(10), 1802-1810.
- Ferreira, M. A., O'Donovan, M. C., Meng, Y. A., Jones, I. R., Ruderfer, D. M., Jones, L. et al. (2008) Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nat Genet*, 40(9), 1056-1058.
- Fiorentino, A., O'Brien, N. L., Locke, D. P., McQuillin, A., Jarram, A., Anjorin, A. et al. (2014) Analysis of ANK3 and CACNA1C variants identified in bipolar disorder whole genome sequence data. *Bipolar Disord*, 16(6), 583-591.
- Forero, D. A., Gonzalez-Giraldo, Y. (2020) Integrative In Silico Analysis of Genome-Wide DNA Methylation Profiles in Schizophrenia. *J Mol Neurosci*, 70(11), 1887-1893.

- Forstner, A. J., Fischer, S. B., Schenk, L. M., Strohmaier, J., Maaser-Hecker, A., Reinbold, C. S. et al. (2020) Whole-exome sequencing of 81 individuals from 27 multiply affected bipolar disorder families. *Transl Psychiatry*, 10(1), 57.
- Forstner, A. J., Hofmann, A., Maaser, A., Sumer, S., Khudayberdiev, S., Muhleisen, T. W. et al. (2015) Genome-wide analysis implicates microRNAs and their target genes in the development of bipolar disorder. *Translational psychiatry*, 5(11), e678-e678.
- Frans, E. M., Sandin, S., Reichenberg, A., Lichtenstein, P., Langstrom, N., Hultman, C. M. (2008) Advancing paternal age and bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 65(9), 1034-1040.
- Gara, M. A., Vega, W. A., Arndt, S., Escamilla, M., Fleck, D. E., Lawson, W. B. et al. (2012) Influence of patient race and ethnicity on clinical assessment in patients with affective disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 69(6), 593-600.
- Georgi, B., Craig, D., Kember, R. L., Liu, W., Lindquist, I., Nasser, S. et al. (2014) Genomic view of bipolar disorder revealed by whole genome sequencing in a genetic isolate. *PLoS Genet*, 10(3), e1004229.
- Gibbs, A. A., Bautista, C. E., Mowlem, F. D., Naudts, K. H., Duka, T. (2013) Alpha 2B adrenoceptor genotype moderates effect of reboxetine on negative emotional memory bias in healthy volunteers. *Journal of Neuroscience*, 33(43), 17023-17028.
- Glancy, M., Barnicoat, A., Vijeratnam, R., de Souza, S., Gilmore, J., Huang, S. et al. (2009) Transmitted duplication of 8p23.1-8p23.2 associated with speech delay, autism and learning difficulties. *European journal of human genetics*, 17(1), 37-43.
- Goes, F. S. (2016) Genetics of Bipolar Disorder: Recent Update and Future Directions. *Psychiatr Clin North Am*, 39(1), 139-155.
- Goes, F. S., Pirooznia, M., Parla, J. S., Kramer, M., Ghiban, E., Mavruk, S. et al. (2016) Exome Sequencing of Familial Bipolar Disorder. *JAMA psychiatry*, 73(6), 590-597.
- Goodwin, F. K., Jamison, K. R. (2007). Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression. In (Vol. 2). Oxford University Press.
- Goodwin F.K, Jamison K. R (2014). 'Psychotherapy and Complementary Treatments' in Strakowski, S. (eds) *Bipolar Disorder*. Birleşik Krallık: Oxford University Press. Pp. 55-63.
- Grande, I., Fries, G. R., Kunz, M., Kapczinski, F. (2010) The Role of BDNF as a Mediator of Neuroplasticity in Bipolar Disorder. *Psychiatry investigation*, 7(4), 243-250.
- Grande, I., Magalhaes, P. V., Chendo, I., Stertz, L., Fries, G. R., Cereser, K. M. et al. (2014) Val66Met polymorphism and serum brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: an open-label trial. *Acta Psychiatr Scand*, 129(5), 393-400.
- Green, E. K., Grozeva, D., Forty, L., Gordon-Smith, K., Russell, E., Farmer, A. et al. (2013) Association at SYNE1 in both bipolar disorder and recurrent major depression. *Molecular Psychiatry*, 18(5), 614-617.

- Green, E. K., Rees, E., Walters, J. T., Smith, K. G., Forty, L., Grozeva, D. et al. (2016) Copy number variation in bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 21(1), 89-93.
- Griffiths, A., Miller, J., Suzuki, D., Lewontin, R., Gelbart, W. (1993) Chapter 5. An Introduction to Genetic Analysis (5th ed.). New York: WH Freeman and Company.
- Groen, J. L., Ritz, K., Jalalzadeh, H., van der Salm, S. M., Jongejan, A., Mook, O. R. et al. (2015) RELN rare variants in myoclonus-dystonia. *Movement Disorders*, 30(3), 415-419.
- Guidotti, A., Grayson, D. R., Caruncho, H. J. (2016) Epigenetic RELN dysfunction in schizophrenia and related neuropsychiatric disorders. *Frontiers in cellular neuroscience*, 10, 89.
- Gurung, R., Prata, D. (2015) What is the impact of genome-wide supported risk variants for schizophrenia and bipolar disorder on brain structure and function? A systematic review. *Psychological medicine*, 45(12), 2461-2480.
- Hantouche, E. G., Akiskal, H. S., Lancrenon, S., Allilaire, J. F., Sechter, D., Azorin, J. M. et al. (1998) Systematic clinical methodology for validating bipolar-II disorder: data in mid-stream from a French national multi-site study (EPIDEP). *J Affect Disord*, 50(2-3), 163-173.
- Haustgen, T., Akiskal, H. (2006) French antecedents of "contemporary" concepts in the American Psychiatric Association's classification of bipolar (mood) disorders. *J Affect Disord*, 96(3), 149-163.
- Hippius, H., Muller, N. (2008) The work of Emil Kraepelin and his research group in Munchen. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 258 Suppl 2(2), 3-11.
- Holtzman, J. N., Miller, S., Hooshmand, F., Wang, P. W., Chang, K. D., Hill, S. J. et al. (2015) Childhood-compared to adolescent-onset bipolar disorder has more statistically significant clinical correlates. *J Affect Disord*, 179, 114-120.
- Horsthemke, B., Wagstaff, J. (2008) Mechanisms of imprinting of the Prader-Willi/Angelman region. *Am J Med Genet A*, 146A(16), 2041-2052.
- Hou, L., Bergen, S. E., Akula, N., Song, J., Hultman, C. M., Landen, M. et al. (2016) Genome-wide association study of 40,000 individuals identifies two novel loci associated with bipolar disorder. *Hum Mol Genet*, 25(15), 3383-3394.
- Hou, L., Heilbronner, U., Degenhardt, F., Adli, M., Akiyama, K., Akula, N. et al. (2016) Genetic variants associated with response to lithium treatment in bipolar disorder: a genome-wide association study. *Lancet*, 387(10023), 1085-1093.
- Huang, C. C., Yang, P. C., Lin, H. J., Hsu, K. S. (2007) Repeated cocaine administration impairs group II metabotropic glutamate receptor-mediated long-term depression in rat medial prefrontal cortex. *J Neurosci*, 27(11), 2958-2968.
- Ikeda, M., Saito, T., Kondo, K., Iwata, N. (2018) Genome-wide association studies of bipolar disorder: A systematic review of recent findings and their clinical implications. *Psychiatry Clin Neurosci*, 72(2), 52-63.
- Ikeda, M., Takahashi, A., Kamatani, Y., Okahisa, Y., Kunugi, H., Mori, N. et al. (2018) A genome-wide association study identifies two novel susceptibility loci and trans

- population polygenicity associated with bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 23(3), 639-647.
- International Consortium on Lithium, G., Amare, A. T., Schubert, K. O., Hou, L., Clark, S. R., Papiol, S. et al. (2018) Association of Polygenic Score for Schizophrenia and HLA Antigen and Inflammation Genes With Response to Lithium in Bipolar Affective Disorder: A Genome-Wide Association Study. *JAMA psychiatry*, 75(1), 65-74.
- Ishii, K., Kubo, K.-i., Nakajima, K. (2016) Reelin and neuropsychiatric disorders. *Frontiers in cellular neuroscience*, 10, 229.
- Jablensky, A. (1999) The conflict of the nosologists: views on schizophrenia and manic-depressive illness in the early part of the 20th century. *Schizophr Res*, 39(2), 95-100; discussion 159.
- Judd, L. L., Akiskal, H. S., Schettler, P. J., Coryell, W., Endicott, J., Maser, J. D. et al. (2003) A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 60(3), 261-269.
- Judd, L. L., Akiskal, H. S., Schettler, P. J., Endicott, J., Maser, J., Solomon, D. A. et al. (2002) The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 59(6), 530-537.
- Kang, K. W., Kim, W., Cho, Y. W., Lee, S. K., Jung, K.-Y., Shin, W. et al. (2019) Genetic characteristics of non-familial epilepsy. *PeerJ*, 7, e8278.
- Kapfhammer, H.-P. (2008) Persönlichkeitsstörungen—Diagnostische Konzepte—Neurobiologie—Pharmakotherapie. *Psychiatrie und Psychotherapie*, 4(2), 37-57.
- Kasahara, T., Ishiwata, M., Kakiuchi, C., Fuke, S., Iwata, N., Ozaki, N. et al. (2017) Enrichment of deleterious variants of mitochondrial DNA polymerase gene (POLG1) in bipolar disorder. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 71(8), 518-529.
- Kasahara, T., Kubota, M., Miyauchi, T., Noda, Y., Mouri, A., Nabeshima, T. et al. (2006) Mice with neuron-specific accumulation of mitochondrial DNA mutations show mood disorder-like phenotypes. *Mol Psychiatry*, 11(6), 577-593, 523.
- Kato, T. (2005) Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder. *Nihon shinkei seishin yakurigaku zasshi= Japanese journal of psychopharmacology*, 25(2), 61-72.
- Kato, T., Kubota, M., Kasahara, T. (2007) Animal models of bipolar disorder. *Neuroscience & biobehavioral reviews*, 31(6), 832-842.
- Kerner, B. (2014) Genetics of bipolar disorder. *Appl Clin Genet*, 7, 33-42.
- Kerner, B., Rao, A. R., Christensen, B., Dandekar, S., Yourshaw, M., Nelson, S. F. (2013) Rare Genomic Variants Link Bipolar Disorder with Anxiety Disorders to CREB-Regulated Intracellular Signaling Pathways. *Front Psychiatry*, 4, 154.
- Kessler, R. C., McGonagle, K. A., Zhao, S., Nelson, C. B., Hughes, M., Eshleman, S. et al. (1994) Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*, 51(1), 8-19.

- Kieseppa, T., Partonen, T., Haukka, J., Kaprio, J., Lonnqvist, J. (2004) High concordance of bipolar I disorder in a nationwide sample of twins. *Am J Psychiatry*, 161(10), 1814-1821.
- Kim, J. E., Lyoo, I. K., Renshaw, P. F. (2012) Neurochemical and metabolic imaging in bipolar disorder. *The bipolar brain: integrating neuroimaging and genetics* (Strakowski SM, ed), 79-102.
- Konopaske, G. T., Lange, N., Coyle, J. T., Benes, F. M. (2014) Prefrontal cortical dendritic spine pathology in schizophrenia and bipolar disorder. *JAMA psychiatry*, 71(12), 1323-1331.
- Konopaske, G. T., Subburaju, S., Coyle, J. T., Benes, F. M. (2015) Altered prefrontal cortical MARCKS and PPP1R9A mRNA expression in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research*, 164(1-3), 100-108.
- Kozloff, N., Cheung, A. H., Schaffer, A., Cairney, J., Dewa, C. S., Veldhuizen, S. (2010) Bipolar disorder among adolescents and young adults: results from an epidemiological sample. *J Affect Disord*, 125(1-3), 350-354.
- Kushima, I., Aleksic, B., Nakatochi, M., Shimamura, T., Shiino, T., Yoshimi, A. et al. (2017) High-resolution copy number variation analysis of schizophrenia in Japan. *Molecular Psychiatry*, 22(3), 430-440.
- Lamantea, E., Tiranti, V., Bordoni, A., Toscano, A., Bono, F., Servidei, S. et al. (2002) Mutations of mitochondrial DNA polymerase γ A are a frequent cause of autosomal dominant or recessive progressive external ophthalmoplegia. *Annals of neurology*, 52(2), 211-219.
- Landrum, M. J., Lee, J. M., Benson, M., Brown, G. R., Chao, C., Chitipiralla, S. et al. (2018) ClinVar: improving access to variant interpretations and supporting evidence. *Nucleic Acids Res*, 46(D1), D1062-D1067.
- Lau, W. L., Scholnick, S. B. (2003) Identification of two new members of the CSMD gene family. *Genomics*, 82(3), 412-415.
- Lee, K. W., San Woon, P., Teo, Y. Y., Sim, K. (2012) Genome wide association studies (GWAS) and copy number variation (CNV) studies of the major psychoses: what have we learnt? *Neuroscience & biobehavioral reviews*, 36(1), 556-571.
- Li, C., Yang, T., Ou, R., Shang, H. (2021) Overlapping genetic architecture between schizophrenia and neurodegenerative disorders. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 797072.
- Li, H., Durbin, R. (2009) Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler transform. *Bioinformatics*, 25(14), 1754-1760.
- Li, J., Zhao, L., You, Y., Lu, T., Jia, M., Yu, H. et al. (2015) Schizophrenia related variants in CACNA1C also confer risk of autism. *PLoS One*, 10(7), e0133247.
- Li, W., Yang, Y., Luo, B., Zhang, Y., Song, X., Li, M. et al. (2019) Association of SYNE1 locus with bipolar disorder in Chinese population. *Hereditas*, 156(1), 1-8.
- Liao, J., Dong, G., Wulaer, B., Sawahata, M., Mizoguchi, H., Mori, D. et al. (2022) Mice with exonic RELN deletion identified from a patient with schizophrenia have impaired visual discrimination learning and reversal learning in touchscreen operant tasks. *Behavioural Brain Research*, 416, 113569.

- Lichtenstein, P., Yip, B. H., Bjork, C., Pawitan, Y., Cannon, T. D., Sullivan, P. F. et al. (2009) Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet*, 373(9659), 234-239.
- Liu, Y., Fu, X., Tang, Z., Li, C., Xu, Y., Zhang, F. et al. (2019) Altered expression of the CSMD1 gene in the peripheral blood of schizophrenia patients. *BMC psychiatry*, 19, 1-5.
- Loebrich, S., Rathje, M., Hager, E., Ataman, B., Harmin, D. A., Greenberg, M. E. et al. (2016) Genomic mapping and cellular expression of human CPG2 transcripts in the SYNE1 gene. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 71, 46-55.
- Maaser, A., Forstner, A. J., Strohmaier, J., Hecker, J., Ludwig, K. U., Sivalingam, S. et al. (2018) Exome sequencing in large, multiplex bipolar disorder families from Cuba. *PLoS One*, 13(10), e0205895.
- Malhotra, D., McCarthy, S., Michaelson, J. J., Vacic, V., Burdick, K. E., Yoon, S. et al. (2011) High frequencies of de novo CNVs in bipolar disorder and schizophrenia. *Neuron*, 72(6), 951-963.
- Martin, M. (2011) Cutadapt removes adapter sequences from high-throughput sequencing reads. *EMBnet.journal*, 17(1), 10-12.
- McGowan, P. O.Kato, T. (2008) Epigenetics in mood disorders. *Environ Health Prev Med*, 13(1), 16-24.
- McGuffin, P., Rijdsdijk, F., Andrew, M., Sham, P., Katz, R.Cardno, A. (2003) The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*, 60(5), 497-502.
- McLaren, W., Gil, L., Hunt, S. E., Riat, H. S., Ritchie, G. R., Thormann, A. et al. (2016) The Ensembl Variant Effect Predictor. *Genome Biol*, 17(1), 122.
- Mealer, R. G., Williams, S. E., Daly, M. J., Scolnick, E. M., Cummings, R. D.Smoller, J. W. (2020) Glycobiology and schizophrenia: a biological hypothesis emerging from genomic research. *Mol Psychiatry*, 25(12), 3129-3139.
- Merikangas, K. R., Akiskal, H. S., Angst, J., Greenberg, P. E., Hirschfeld, R. M., Petukhova, M. (2007) Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*, 64(5), 543-552.
- Merikangas, K. R., Cui, L., Heaton, L., Nakamura, E., Roca, C., Ding, J. (2014) Independence of familial transmission of mania and depression: results of the NIMH family study of affective spectrum disorders. *Mol Psychiatry*, 19(2), 214-219.
- Merikangas, K. R., Jin, R., He, J. P., Kessler, R. C., Lee, S., Sampson, N. A. (2011) Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*, 68(3), 241-251.
- Mertens, J., Wang, Q. W., Kim, Y., Yu, D. X., Pham, S., Yang, B. et al. (2015) Differential responses to lithium in hyperexcitable neurons from patients with bipolar disorder. *Nature*, 527(7576), 95-99.

- Michaud, C. M., McKenna, M. T., Begg, S., Tomijima, N., Majmudar, M., Bulzacchelli, M. T. (2006) The burden of disease and injury in the United States 1996. *Popul Health Metr*, 4(1), 11.
- Mill, J., Tang, T., Kaminsky, Z., Khare, T., Yazdanpanah, S., Bouchard, L. et al. (2008) Epigenomic profiling reveals DNA-methylation changes associated with major psychosis. *Am J Hum Genet*, 82(3), 696-711.
- Morton, N. E. (1955) Sequential tests for the detection of linkage. *Am J Hum Genet*, 7(3), 277-318.
- Muhleisen, T. W., Leber, M., Schulze, T. G., Strohmaier, J., Degenhardt, F., Treutlein, J. et al. (2014) Genome-wide association study reveals two new risk loci for bipolar disorder. *Nat Commun*, 5(1), 3339.
- Munkholm, K., Peijs, L., Vinberg, M., Kessing, L. (2015) A composite peripheral blood gene expression measure as a potential diagnostic biomarker in bipolar disorder. *Translational psychiatry*, 5(8), e614-e614.
- Murakami, T., Sakane, F., Imai, S., Houkin, K., Kanoh, H. (2003) Identification and characterization of two splice variants of human diacylglycerol kinase ϵ . *J Biol Chem*, 278(36), 34364-34372.
- Nurnberger, J. I., Jr., Koller, D. L., Jung, J., Edenberg, H. J., Foroud, T., Guella, I. (2014) Identification of pathways for bipolar disorder: a meta-analysis. *JAMA psychiatry*, 71(6), 657-664.
- Nurnberger Jr, J. I. (2012) General genetics of bipolar disorder. *The Bipolar Brain: Integrating Neuroimaging and Genetics*, 187.
- O'Dushlaine, C. (2015) The Network and Pathway Analysis Subgroup of the Psychiatric Genomics Consortium Psychiatric genome-wide association study analyses implicate neuronal, immune and histone pathways. *Nat. Neurosci*, 18, 199-209.
- Oberlander, T. F., Weinberg, J., Papsdorf, M., Grunau, R., Misri, S., Devlin, A. M. (2008) Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics*, 3(2), 97-106.
- Okamoto, N., Tsuchiya, Y., Miya, F., Tsunoda, T., Yamashita, K., Boroevich, K. A. et al. (2017) A novel genetic syndrome with STARD9 mutation and abnormal spindle morphology. *American journal of medical genetics Part A*, 173(10), 2690-2696.
- Onofrj, M., Di Iorio, A., Carrarini, C., Russo, M., Franciotti, R., Espay, A. J. et al. (2021) Preexisting Bipolar Disorder Influences the Subsequent Phenotype of Parkinson's Disease. *Mov Disord*, 36(12), 2840-2852.
- Ortega-Alonso, A., Ekelund, J., Sarin, A.-P., Miettunen, J., Veijola, J., Järvelin, M.-R. et al. (2017) Genome-wide association study of psychosis proneness in the Finnish population. *Schizophrenia bulletin*, 43(6), 1304-1314.
- Ovadia, G., Shifman, S. (2011) The genetic variation of RELN expression in schizophrenia and bipolar disorder. *PLoS One*, 6(5), e19955.
- Özdemircan, A., Daşdemir, S., Küçükali, C. I., Bireller, E. S., Öztürk, H., Çakmakoglu, B. (2015) COX-2 gene variants in bipolar disorder-I. *Psychiatr Danub*, 27(4), 385-389.

- Pacchiarotti, I., Bond, D. J., Baldessarini, R. J., Nolen, W. A., Grunze, H., Licht, R. W. et al. (2013) The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am J Psychiatry*, 170(11), 1249-1262.
- Parboosing, R., Bao, Y., Shen, L., Schaefer, C. A. Brown, A. S. (2013) Gestational influenza and bipolar disorder in adult offspring. *JAMA psychiatry*, 70(7), 677-685.
- Pearson, T. A. Manolio, T. A. (2008) How to interpret a genome-wide association study. *Jama*, 299(11), 1335-1344.
- Perlis, R. H., Dennehy, E. B., Miklowitz, D. J., Delbello, M. P., Ostacher, M., Calabrese, J. R. (2009) Retrospective age at onset of bipolar disorder and outcome during two-year follow-up: results from the STEP-BD study. *Bipolar Disord*, 11(4), 391-400.
- Pfeifer, J. C., Welge, J., Strakowski, S. M., Adler, C. M. DelBello, M. P. (2008) Meta-analysis of amygdala volumes in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 47(11), 1289-1298.
- Pini, S., de Queiroz, V., Pagnin, D., Pezawas, L., Angst, J., Cassano, G. B. et al. (2005) Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries. *Eur Neuropsychopharmacol*, 15(4), 425-434.
- Priebe, L., Degenhardt, F. A., Herms, S., Haenisch, B., Mattheisen, M., Nieratschker, V. et al. (2012) Genome-wide survey implicates the influence of copy number variants (CNVs) in the development of early-onset bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 17(4), 421-432.
- Pruitt, K. D., Tatusova, T. Maglott, D. R. (2007) NCBI reference sequences (RefSeq): a curated non-redundant sequence database of genomes, transcripts and proteins. *Nucleic Acids Res*, 35(Database issue), D61-65.
- Qi, Y.-J., Lu, Y.-R., Shi, L.-G., Demmers, J. A., Bezstarosti, K., Rijkers, E. et al. (2022) Distinct proteomic profiles in prefrontal subareas of elderly major depressive disorder and bipolar disorder patients. *Translational psychiatry*, 12(1), 275.
- Rao, A. R., Yourshaw, M., Christensen, B., Nelson, S. F. Kerner, B. (2017) Rare deleterious mutations are associated with disease in bipolar disorder families. *Mol Psychiatry*, 22(7), 1009-1014.
- Rao, S., Lam, M. H., Wing, Y. K., Yim, L. C., Chu, W. C., Yeung, V. S. et al. (2015) Beneficial effect of phosphatidylcholine supplementation in alleviation of hypomania and insomnia in a Chinese bipolar hypomanic boy and a possible explanation to the effect at the genetic level. *SpringerPlus*, 4, 1-8.
- Rathje, M., Waxman, H., Benoit, M., Tammineni, P., Leu, C., Loebrich, S. et al. (2021) Genetic variants in the bipolar disorder risk locus SYNE1 that affect CPG2 expression and protein function. *Molecular Psychiatry*, 26(2), 508-523.
- Robinson, J. T., Thorvaldsdottir, H., Winckler, W., Guttman, M., Lander, E. S., Getz, G. et al. (2011) Integrative genomics viewer. *Nat Biotechnol*, 29(1), 24-26.
- Rosa, A., Picchioni, M. M., Kalidindi, S., Loat, C. S., Knight, J., Touloupoulou, T. et al. (2008) Differential methylation of the X-chromosome is a possible source of

- discordance for bipolar disorder female monozygotic twins. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 147B(4), 459-462.
- Rothenhäusler, H.-B. Täschner, K.-L. (2007) Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend (F90–F99). *Kompandium Praktische Psychiatrie*, 474-475.
- Ruzzo, E. K., Pérez-Cano, L., Jung, J.-Y., Wang, L.-k., Kashef-Haghighi, D., Hartl, C. et al. (2019) Inherited and de novo genetic risk for autism impacts shared networks. *Cell*, 178(4), 850-866. e826.
- Salagre, E., Vieta, E. Grande, I. (2017) The visceral brain: Bipolar disorder and microbiota. *Rev Psiquiatr Salud Ment*, 10(2), 67-69. (El cerebro visceral: trastorno bipolar y microbiota.)
- Salier, J., Diarra-Mehrpour, M., Sesboue, R., Bourguignon, J., Benarous, R., Ohkubo, I. et al. (1987) Isolation and characterization of cDNAs encoding the heavy chain of human inter-alpha-trypsin inhibitor (I alpha TI): unambiguous evidence for multipolypeptide chain structure of I alpha TI. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 84(23), 8272-8276.
- San Woon, P., Sum, M. Y., Kuswanto, C. N., Yang, G. L., Sitoh, Y. Y., Soong, T. W. et al. (2014) CACNA1C genome-wide supported psychosis genetic variation affects cortical brain white matter integrity in Chinese patients with schizophrenia. *The Journal of clinical psychiatry*, 75(11), 2222.
- Sawahata, M., Mori, D., Arioka, Y., Kubo, H., Kushima, I., Kitagawa, K. et al. (2020) Generation and analysis of novel Reln-deleted mouse model corresponding to exonic Reln deletion in schizophrenia. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 74(5), 318-327.
- Sazcı, A., Özel, M. D., Ergül, E. Önder, M. E. (2013) Association of nicotinamide-N-methyltransferase (NNMT) gene rs694539 variant with bipolar disorder. *Gene*, 532(2), 272-275.
- Schloesser, R. J., Huang, J., Klein, P. S. Manji, H. K. (2008) Cellular plasticity cascades in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, 33(1), 110-133.
- Schulte-Körne, G. Allgaier, A.-K. (2008) Genetik depressiver Störungen. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 36(1), 27-43.
- Schulze, T. G., Alda, M., Adli, M., Akula, N., Arday, R., Bui, E. T. et al. (2010) The International Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen): an initiative by the NIMH and IGSLI to study the genetic basis of response to lithium treatment. *Neuropsychobiology*, 62(1), 72-78.
- Scott, L. J., Muglia, P., Kong, X. Q., Guan, W., Flickinger, M., Upmanyu, R. et al. (2009) Genome-wide association and meta-analysis of bipolar disorder in individuals of European ancestry. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(18), 7501-7506.
- Seirafi, M., Kozlov, G. Gehring, K. (2015) Parkin structure and function. *FEBS J*, 282(11), 2076-2088.

- Shulha, H. P., Cheung, I., Whittle, C., Wang, J., Virgil, D., Lin, C. L. et al. (2012) Epigenetic signatures of autism: trimethylated H3K4 landscapes in prefrontal neurons. *Arch Gen Psychiatry*, 69(3), 314-324.
- Sklar, P., Ripke, S., Scott, L. J., Andreassen, O. A., Cichon, S., Craddock, N. et al. (2011) Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. *Nature genetics*, 43(10), 977-983.
- Sklar, P., Smoller, J. W., Fan, J., Ferreira, M. A., Perlis, R. H., Chambert, K. et al. (2008) Whole-genome association study of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 13(6), 558-569.
- Slyepchenko, A., Maes, M., Jacka, F. N., Kohler, C. A., Barichello, T., McIntyre, R. S. et al. (2017) Gut Microbiota, Bacterial Translocation, and Interactions with Diet: Pathophysiological Links between Major Depressive Disorder and Non Communicable Medical Comorbidities. *Psychotherapy and psychosomatics*, 86(1), 31-46.
- Small, K. M., Brown, K. M., Forbes, S. L., Liggett, S. B. (2001) Polymorphic deletion of three intracellular acidic residues of the $\alpha 2B$ -adrenergic receptor decreases G protein-coupled receptor kinase-mediated phosphorylation and desensitization. *Journal of Biological Chemistry*, 276(7), 4917-4922.
- Smoller, J. W., Finn, C. T. (2003). Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*,
- Sobue, A., Kushima, I., Nagai, T., Shan, W., Kohno, T., Aleksic, B. et al. (2018) Genetic and animal model analyses reveal the pathogenic role of a novel deletion of RELN in schizophrenia. *Scientific reports*, 8(1), 13046.
- Stahl, E. A., Breen, G., Forstner, A. J., McQuillin, A., Ripke, S., Trubetskoy, V. et al. (2019) Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nat Genet*, 51(5), 793-803.
- Steen, V. M., Nepal, C., Ersland, K. M., Holdhus, R., Nævdal, M., Ratvik, S. M. et al. (2013) Neuropsychological deficits in mice depleted of the schizophrenia susceptibility gene CSMD1. *PLoS One*, 8(11), e79501.
- Stork, C., Renshaw, P. F. (2005) Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder: evidence from magnetic resonance spectroscopy research. *Mol Psychiatry*, 10(10), 900-919.
- Strakowski, S. M., DelBello, M. P., Adler, C. M. (2001) Comparative efficacy and tolerability of drug treatments for bipolar disorder. *CNS drugs*, 15(9), 701-718.
- Strakowski, S. M., Keck, P. E., Jr., Arnold, L. M., Collins, J., Wilson, R. M., Fleck, D. E. et al. (2003) Ethnicity and diagnosis in patients with affective disorders. *J Clin Psychiatry*, 64(7), 747-754.
- Strakowski, S. M., Malhi, G. S. (2012). Integration and consolidation: a neurophysiological model of bipolar disorder. In S. M. Strakowski (Ed.), *The Bipolar Brain: Integrating Neuroimaging and Genetics* (pp. 47-53). Oxford University Press.
- Sunryd, J. C., Cheon, B., Graham, J. B., Giorda, K. M., Fissore, R. A., Hebert, D. N. (2014) TMTC1 and TMTC2 are novel endoplasmic reticulum tetratricopeptide repeat-

- containing adapter proteins involved in calcium homeostasis. *J Biol Chem*, 289(23), 16085-16099.
- Takata, A., Kawasaki, H., Iwayama, Y., Yamada, K., Gotoh, L., Mitsuyasu, H. et al. (2011) Nominal association between a polymorphism in DGKH and bipolar disorder detected in a meta-analysis of East Asian case-control samples. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 65(3), 280-285.
- Talati, A., Bao, Y., Kaufman, J., Shen, L., Schaefer, C. A. Brown, A. S. (2013) Maternal smoking during pregnancy and bipolar disorder in offspring. *Am J Psychiatry*, 170(10), 1178-1185.
- Tohen, M., Greenfield, S. F., Weiss, R. D., Zarate, C. A., Jr. Vagge, L. M. (1998) The effect of comorbid substance use disorders on the course of bipolar disorder: a review. *Harv Rev Psychiatry*, 6(3), 133-141.
- Topham, M. K. Prescott, S. M. (1999) Mammalian diacylglycerol kinases, a family of lipid kinases with signaling functions. *J Biol Chem*, 274(17), 11447-11450.
- Van der Auwera, G. A., Carneiro, M. O., Hartl, C., Poplin, R., Del Angel, G., Levy-Moonshine, A. et al. (2013) From FastQ data to high confidence variant calls: the Genome Analysis Toolkit best practices pipeline. *Curr Protoc Bioinformatics*, 43(1110), 11.10.11-11.10.33.
- Vieta, E., Berk, M., Schulze, T. G., Carvalho, A. F., Suppes, T., Calabrese, J. R. et al. (2018) Bipolar disorders. *Nat Rev Dis Primers*, 4(1), 18008.
- Vieta, E. Suppes, T. (2008) Bipolar II disorder: arguments for and against a distinct diagnostic entity. *Bipolar Disord*, 10(1 Pt 2), 163-178.
- Wacker, H. R. (2000) Epidemiology and comorbidity of depressive disorders. *Ther Umsch*, 57(2), 53-58.
- Weber, H., Kittel-Schneider, S., Gessner, A., Domschke, K., Neuner, M., Jacob, C. P. et al. (2011) Cross-disorder analysis of bipolar risk genes: further evidence of DGKH as a risk gene for bipolar disorder, but also unipolar depression and adult ADHD. *Neuropsychopharmacology*, 36(10), 2076-2085.
- Weissflog, L., Becker, N., Bossert, N., Freudenberg, F., Kittel-Schneider, S. Reif, A. (2017) Expressional profile of the diacylglycerol kinase eta gene DGKH. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 267(5), 445-454.
- Weissman, M. M., Bland, R. C., Canino, G. J., Faravelli, C., Greenwald, S., Hwu, H. G. et al. (1996) Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *Jama*, 276(4), 293-299.
- Whalley, H. C., Papmeyer, M., Romaniuk, L., Johnstone, E. C., Hall, J., Lawrie, S. M. et al. (2012) Effect of variation in diacylglycerol kinase eta (DGKH) gene on brain function in a cohort at familial risk of bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, 37(4), 919-928.
- Woo, H. J., Yu, C., Kumar, K. Reifman, J. (2017) Large-scale interaction effects reveal missing heritability in schizophrenia, bipolar disorder and posttraumatic stress disorder. *Translational psychiatry*, 7(4), e1089-e1089.
- Xu, W., Cohen-Woods, S., Chen, Q., Noor, A., Knight, J., Hosang, G. et al. (2014) Genome-wide association study of bipolar disorder in Canadian and UK

- populations corroborates disease loci including SYNE1 and CSMD1. *BMC medical genetics*, 15, 1-13.
- Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Parikh, S. V., Schaffer, A., Beaulieu, S., Alda, M. et al. (2013) Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord*, 15(1), 1-44.
- Zehavi, Y., Saada, A., Jabaly-Habib, H., Dessau, M., Shaag, A., Elpeleg, O. et al. (2021) A novel de novo heterozygous pathogenic variant in the SDHA gene results in childhood onset bilateral optic atrophy and cognitive impairment. *Metabolic Brain Disease*, 36, 581-588.
- Zhang, T., Hou, L., Chen, D. T., McMahon, F. J., Wang, J. C. Rice, J. P. (2018) Exome sequencing of a large family identifies potential candidate genes contributing risk to bipolar disorder. *Gene*, 645, 119-123.
- Zhang, Z.-Q., Wu, W.-W., Chen, J.-D., Zhang, G.-Y., Lin, J.-Y., Wu, Y.-K. et al. (2021) Weighted gene coexpression network analysis reveals essential genes and pathways in bipolar disorder. *Frontiers in psychiatry*, 12, 553305.
- Zhou, X. H., Brandau, O., Feng, K., Ohashi, T., Ninomiya, Y., Rauch, U. et al. (2003) The murine Ten-m/Odz genes show distinct but overlapping expression patterns during development and in adult brain. *Gene Expression Patterns*, 3(4), 397-405.

EKLER

EK-1: Etik Kurul İzin Belgesi



EK-2: İntihal Yazılım Programı Raporu



ÖZGEÇMİŞ

EĞİTİM

Lisans: Balıkesir Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi (2012)

Yüksek Lisans: Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı (2016)

Yüksek Lisans: Ege Üniversitesi Eğitim Fakültesi - Pedagojik Formasyon (2016)

Doktora: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı (2023)

YAYINLAR / BİLİMSEL ETKİNLİK

Araştırmacı Olarak Katılınan Çalışmalar:

Yüksek Lisans Tez Çalışması Koroner Arter hastalarında ADM (Adrenomedullin) gen dizi değişimlerinin belirlenmesi. (Manisa Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından 2014-116 numaralı proje ile desteklenmiştir.)Yardımcı Araştırmacı

Doktora Tez Çalışması Bipolar hastalığı olan ailelerdeki genetik değişimlerin araştırılması. (Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından 20.DOK.001 numaralı proje ile desteklenmiştir.) Yardımcı Araştırmacı

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:

- Yegül M, **Colak E**, Erdoğan Ö, Altan S, Tuğlu İ. M. Amniyon Sıvısı Kaynaklı Kök Hücrelerin Eldesi, Kullanımları ve Etik Boyutu. I. Ulusal Lisans Üstü Kök Hücre Öğrenci Sempozyumu, Celal Bayar Üniversitesi, 6-7 Nisan 2013, Çeşme; İzmir (sözlü sunum ve yazılı bildiri)
- **Colak E**, Çam S. F. Metabolik sendrom ile C5L2 (c5a receptor-like 2) geni 698C>T polimorfizimi arasındaki ilişkinin saptanması. II. Lisansüstü Öğrenci Kongresi ve

Kök Hücre Öğrenci Sempozyumu, Celal Bayar Üniversitesi, 17-20 Nisan 2014, Manisa. (sözlü sunum ve yazılı bildirisi)

- Boyacıoğlu Ö. S, Şengöz Ş, **Colak E**, Özel N, Çam S. F. Anensefalik fetuslarda prenatal sitogenetik değerlendirme. 11. Tıbbi Genetik Kongresi, Tıbbi Genetik Derneği, 24-27 Eylül 2014, İstanbul (poster bildirisi)
- Boyacıoğlu Ö. S, **Colak E**, Özel N, Şengöz S, Çam S. F. Cinsiyet gelişim bozukluğu olan olgularda kromozom anomalileri. 11. Tıbbi Genetik Kongresi, Tıbbi Genetik Derneği, 24-27 Eylül 2014, İstanbul (poster bildirisi)
- Gerik B. H, Boyacıoğlu Ö. S, **Colak E**, Şengöz S, Özkorucu B, Erdoğan Ö, Çam S. F. Rekombinant parsiyal 18q monozomisi ve parsiyal 18p trizomili bir olgu. 11. Tıbbi Genetik Kongresi, Tıbbi Genetik Derneği, 24-27 Eylül 2014, İstanbul (poster bildirisi)
- **Colak E**, Boyacıoğlu Ö. S, Şengöz S, Özel N, Çam S. F. Resiprokal translokasyon taşıyıcılığı birlikteliğinde infertilite. 11. Tıbbi Genetik Kongresi, Tıbbi Genetik Derneği, 24-27 Eylül 2014, İstanbul (poster bildirisi)
- **Colak E**, Boyacıoğlu Ö. S, Şengöz S, Erdoğan Ö, Özel N, Çam S. F. Tekrarlayan Düşük Öykülü Bir Ailede Dengeli Resiprokal Translokasyon Taşıyıcılığı: t(10;16). 11. Tıbbi Genetik Kongresi, Tıbbi Genetik Derneği, 24-27 Eylül 2014, İstanbul (poster bildirisi)
- Boyacıoğlu Ö. S, Şengöz S, **Colak E**, Özel N, Çam S. F. Erkek bir olguda Ring 21. 11. Tıbbi Genetik Kongresi, Tıbbi Genetik Derneği, 24-27 Eylül 2014, İstanbul (poster bildirisi)
- Boyacıoğlu Ö. S, Şengöz S, **Colak E**, Özel N, Çam S. F. Nadir Görülen Bir Turner Sendromu Karyotipi: 45,X \ 47,XXX. 11. Tıbbi Genetik Kongresi, Tıbbi Genetik Derneği, 24-27 Eylül 2014, İstanbul (poster bildirisi)
- **Colak E**, Çam S. F. Determination of the ADM (ADRENOMEDULLIN) Gene Sequence Variation in Patients with Coronary Artery. 12. Tıbbi Genetik Kongresi, Tıbbi Genetik Derneği, 5-9 Ekim 2016, İzmir (poster bildirisi)
- **Colak E**, Gerik Ç. B. H, Özel S. Ö, Çam S. F. Primer İnfertile ile Başvuran Erkek Olgularda Kromozom Anomalileri. 12. Tıbbi Genetik Kongresi, Tıbbi Genetik Derneği, 5-9 Ekim 2016, İzmir (poster bildirisi)

- Özel S. N, Gerik Ç. B. H, **Colak E**, Çam S. F. Turner Sendromlu Olguların Klinik ve Sitogenetik Bulgularının Karşılaştırılması. 12. Tıbbi Genetik Kongresi, Tıbbi Genetik Derneği, 5-9 Ekim 2016, İzmir (poster bildirisi)
- **Colak E**, Gerik Ç. B. H, Çam S. F. Tekrarlayan in vitro fertilizasyon başarısızlığı: inversiyon 7 olgusu. II. Uluslararası Lisansüstü Eğitim Kongresi, Celal Bayar Üniversitesi, 12-14 Mayıs 2017, Manisa. (yazılı bildirisi ve sözlü sunum)
- **Colak E**, Gerik Ç. H. B, Çam S. F. Erkek infertilitesinin nadir bir karyotipi: izokromozom Y. II. Uluslararası Lisansüstü Eğitim Kongresi, Celal Bayar Üniversitesi, 12-14 Mayıs 2017, Manisa. (yazılı bildirisi ve sözlü sunum)
- **Colak E**, Gerik Ç. H. B, Çam S. F. Yüksek riskli gebelerde doğum öncesi sitogenetik bulgular. II. Uluslararası Lisansüstü Eğitim Kongresi, Celal Bayar Üniversitesi, 12-14 Mayıs 2017, Manisa. (yazılı bildirisi ve sözlü sunum)
- **Colak E**, Gerik Ç. H. B, Çam S. F. Kronik lenfositik lösemi hastalarında floresan in situ hibridizasyon metodu ile saptanan sitogenetik anomaliler. II. Uluslararası Lisansüstü Eğitim Kongresi, Celal Bayar Üniversitesi, 12-14 Mayıs 2017, Manisa. (yazılı bildirisi ve sözlü sunum)
- Gerik Ç. H. B, **Colak E**, Çam S. F. Korpus Kallosum Disgenezisinin Eşlik Ettiği Cri-du-Chat Sendromu. II. Uluslararası Lisansüstü Eğitim Kongresi, Celal Bayar Üniversitesi, 12-14 Mayıs 2017, Manisa. (yazılı bildirisi)
- Gerik Ç. H. B, **Colak E**, Çam S. F. Sitogenetiğin önemi: hipotiroidinin eşlik ettiği roberts sendromu. II. Uluslararası Lisansüstü Eğitim Kongresi, Celal Bayar Üniversitesi, 12-14 Mayıs 2017, Manisa. (yazılı bildirisi)
- Gerik Ç. H. B, **Colak E**, Çam S. F. Marfan sendromunda mental retardasyon ile yeni splice bölge mutasyonu. II. Uluslararası Lisansüstü Eğitim Kongresi, Celal Bayar Üniversitesi, 12-14 Mayıs 2017, Manisa. (yazılı bildirisi)
- GÜMÜŞ A. A, Gerik Ç. H. B, **Colak E**, Çam S. F. Genital anomali ile başvuran bir olguda trizomi 18. II. Uluslararası Lisansüstü Eğitim Kongresi, Celal Bayar Üniversitesi, 12-14 Mayıs 2017, Manisa (yazılı bildirisi)

- **Çolak E**, Gerik Ç. B. H, Çam S. F. FISH panel and prognosis with AML's trisomy 8. 11th European cytogenetic conference, 1-5 Temmuz 2017, Florence, Italy (poster bildirisi)
- Gerik Ç. B. H, **Çolak E**, Çam S. F. A novel frameshift mutation in the NLRP7 gene in a Turkish patient with molar pregnancy and recurrent miscarriage. 11th European cytogenetic conference, 1-5 Temmuz 2017, Florence, Italy (poster bildirisi)
- Çelebi G. B. H, Rahman F, Bilgiç G. D, Gümüş A. A, **Çolak E**, Çam S. F. MODY Tip 3 Olguları: HNF1A Geninde Saptadığımız Varyantlar. III. Uluslararası Lisansüstü Eğitim Kongresi, Celal Bayar Üniversitesi, 11-13 Mayıs 2018, Manisa (yazılı bildirisi)
- Çelebi G. B. H, Gümüş A. A, Bilgiç G. D, **Çolak E**, Çam S. F. Otozomal Resesif Kalıtmı Bardet-Biedl Sendromu Tip 1 ve Eşlik Eden Nadir Bir Bulgu Nistagmus Birlikteliği. III. Uluslararası Lisansüstü Eğitim Kongresi, Celal Bayar Üniversitesi, 11-13 Mayıs 2018, Manisa (yazılı bildirisi)
- Gümüş A. A, **Çolak E**, Bilgiç G. D, Çam S. F. Ambigus Genitale İle Başvuran Bir Olguda Mosaik Turner Sendromu. IV. International Strategic Research Congress 7-11 Kasım 2018, Antalya (tam metin yazılı bildirisi ve sözlü sunum)
- Bilgiç G. D, Gümüş A. A, Gerik Ç. B. H, **Çolak E**, Çam S. F. Gata-1 ilişkili X'e Bağlı Sitopeni Hastalığında Yeni Bir Mutasyon. IV. International Strategic Research Congress 7-11 Kasım 2018, Antalya (tam metin yazılı bildirisi)
- Bilgiç G. D, Gümüş A. A, Gerik Ç. B. H, **Çolak E**, Çam S. F. Hokpp'da T704m Mutasyonu Ve Yeni Bir Klinik Antite. IV. International Strategic Research Congress 7-11 Kasım 2018, Antalya (tam metin yazılı bildirisi)
- Gümüş A. A, **Çolak E**, Bilgiç G. D, Çelebi G. B. H, Polat M, Ersoy B, Çam S. F. 18q Delesyon Sendromlu Bir Olgu Sunumu. 13. Tıbbi Genetik Kongresi, Tıbbi Genetik Derneği, 7-11 Kasım 2018, Antalya (poster bildirisi)
- **Çolak E**, Gerik Ç. B. H, Gümüş A. A, Bilgiç G. D, Çam S. F. Down Sendromunda Nadir Robertsonian Translokasyon (Rob)(21q;21q) Ve (14q;21q). 13. Tıbbi Genetik Kongresi, Tıbbi Genetik Derneği, 7-11 Kasım 2018, Antalya (poster bildirisi)

- Bilgiç G. D, Gümüş A. A, Gerik Ç. B. H, **Çolak E**, Çam S. F. Trizomi 22: Olgu Sunumu. 13. Tıbbi Genetik Kongresi, Tıbbi Genetik Derneği, 7-11 Kasım 2018, Antalya (poster bildirisi)
- Gümüş A. A, Bilgiç G. D, Gerik Ç. B. H, **Çolak E**, Aydoğdu İ, Çam S. F. Epstein Sendromlu Bir Olgu Sunumu. 13. Tıbbi Genetik Kongresi, Tıbbi Genetik Derneği, 7-11 Kasım 2018, Antalya (poster bildirisi)
- **Esra Çolak Geniş**, Aydeniz Aydın Gümüş, Dilek Gün Bilgiç, F. Sırrı Çam, Mosaic Ring chromosome 13 syndrome: approach to conventional and molecular cytogenetics, European Human Genetics Conference, june 15-18, Göteborg, Sweden, 2019.
- A.Aydin-Gumus, B.Gerik-Celebi, D.Gun-Bilgic, **E.Genis Colak**, S. Cam, New name? CD59-related immune-mediated polyneuropathy with/without hemolytic anemia? European Human Genetics Conference, june 15-18, Göteborg, Sweden, 2019.
- A.Aydin-Gumus, D.Gun-Bilgic, A.Berdeli, **E.Genis**, S.Cam, A New KCNQ2 Mutation And Clinical Findings, European Human Genetics Conference, june 15-18, Göteborg, Sweden, 2019.

Ulusal ve Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

Bolat, H. , Gerik Celebi, H. B. , Ünsel-bolat, G. , Çolak Geniş, E. , Demircan, Ö., Çam, S. (2022). Gelişim Geriliği/Entellektüel Yetersizliği Olan Çocuklarda Etiyolojiye Yönelik Genetik Testlerin Planlama ve Değerlendirmesinde Güncel Durum: Tek Merkez Deneyimi . Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi , 9 (2) , 305-309 . doi: 10.34087/cbusbed.1063262