

## Genetikten epigenetiğe alkol bağımlılığı

Cem ŞENGÜL,<sup>1</sup> Hasan HERKEN<sup>2</sup>

### ÖZET

Alkol bağımlılığı büyük toplumsal etkileri olan kronik, yineleyici bir hastalıktır. Kişilerin sahip oldukları bireysel bağımlılık risklerini saptamak, etkili tedavi ve önleme programları geliştirmek için alkol bağımlılığının genetik temellerini anlamak gereklidir. Yeni çalışmalarda alkol bağımlılığının epigenetiği ve moleküler düzenekleri üzerinde durulmaktadır. Beynin ödüllendirme düzeneğinde yer alan bölgelerde gözlenen gen ekspresyonu değişikliklerinin alkol bağımlılığı oluşmasında ve sürmesinde etkili olduğu düşünülmektedir. Klasik genetik çalışmalardan ve yeni epigenetik çalışmalardan elde edilen veriler, bize alkol bağımlılığının yeni boyutlarını gösterebilir. Genetik çalışmalardan elde edilen veriler alkol bağımlılığı için uygun farmakolojik tedaviyi seçmede yol gösterici olabilir. Bu gözden geçirme yazısında alkol bağımlılığı, genetik, epigenetik ve polimorfizm anahtar sözcüklerini kullanarak PubMed veri tabanını inceledik ve elde ettiğimiz verileri tartıştık. (*Anadolu Psikiyatri Derg* 2009; 10:239-245)

**Anahtar sözcükler:** Alkol bağımlılığı, genetik, epigenetik, polimorfizm

## From genetics to epigenetics: Alcohol addiction

### ABSTRACT

Alcohol addiction is a chronic, relapsing disorder with a huge societal impact. Understanding the genetic basis of alcohol addiction is crucial to characterize individuals' risk and to develop efficacious prevention and treatment strategies. Recent studies have also begun to focus on the molecular mechanisms and epigenetics of alcohol addiction. Changes in gene expression in brain reward regions are thought to contribute to the pathogenesis and persistence of drug addiction. Data from classical genetic studies to new epigenetic studies could show us new dimensions of alcohol addiction. Data from genetic studies also guide pharmacotherapeutic agent choice for optimum treatment of alcohol addiction. In this review, we examined the Pubmed database, using alcoholism, genetics, epigenetics and polymorphism key words and than discussed results of studies. (*Anatolian Journal of Psychiatry* 2009; 10:239-245)

**Key words:** alcohol addiction, genetics, epigenetics, polymorphism

### GİRİŞ

Psikiyatrik bozuklukların ortaya çıkışında genetik etkenlerin etkisi uzun zamandır bilinmektedir. Hangi genetik belirteçlerin bozuklukların gelişiminde rol oynadığının saptanması ise, ancak

modern moleküler genetik tekniklerin gelişmesi ile olası olabilmıştır.<sup>1</sup> Psikiyatride en çok genetik araştırma yapılan alanlardan biri bağımlılıktır. Bağımlılığın hayvanlar ile kolayca modellenebilir bir hastalık olması moleküler düzeyde bağımlılık yapan maddelerin hücre içindeki değişiklikleri

<sup>1</sup> Yrd.Doç.Dr., <sup>2</sup> Prof.Dr., Pamukkale Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Denizli

#### Yazışma adresi/Address for correspondence

Yrd.Doç.Dr. Cem ŞENGÜL, Pamukkale Üniversitesi Psikiyatri ABD, Doktorlar Caddesi No.42 Denizli

E-mail: acemsen@gmail.com

nasıl ortaya çıkardığını inceleme fırsatı vermiştir.<sup>2</sup> Bağımlılık genetiği araştırmaları öncelikle klasik ikiz ve aile çalışmaları ile başlamıştır. Bu çalışmalarla genetik geçişin olduğu, bağımlıların birinci derece akrabalarında, ikizlerinde (özellikle tek yumurtalı ikizlerinde) bağımlılık oranının yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>3</sup>

Modern moleküler genetik teknikleri genel olarak iki ana analiz yöntemi kullanılmaktadır. Bunlar bağlantı (linkage) analizi ve ilişki (association) analizi yöntemleridir. Bağlantı analizi, belirlenmiş yatkınlaştırıcılığı olan hastalık lokusunun kromozom lokalizasyonunu ortaya koymak için başvurulan yöntemdir. İlişki analizleri ise, akraba olmayan hasta bireyler ve kontrol grubu arasındaki farklılıklar üzerinde çalışılarak ilişki arama çalışmalarıdır.<sup>4,5</sup> Yapılan çalışmaların çoğunu ilişki analizi çalışmaları oluşturmaktadır. Bu çalışmalarda bir hedef gen belirlenmekte ve bu genin farklı polimorfik yapılarına sahip bireyler arasında bağımlılık ve tedaviye yanıt oranları arasındaki fark olup olmadığı incelenmektedir.<sup>5</sup>

Hedef gen çalışmalarında doğal olarak bağımlılıkta rol oynayan nörotransmitterleri ve enzimleri kodlayan genlerdeki polimorfik farklılıklar incelenmektedir. Alkol ve aldehit dehidrogenaz enzimleri, dopaminerjik, GABAerjik, glutamaterjik, opioid, kolinerjik ve serotonerjik sistemle ilgili genlerdeki genetik varyantların olası etkileri yoğun biçimde araştırılmaktadır.<sup>6</sup> Çalışmalarda pozitif sonuçların yanı sıra çok sayıda negatif sonuç da yer almaktadır. Çalışmalarda tek nokta mutasyonun incelenmesi, genlerin ortak etkileri ve birbiriyle olan ilişkilerinin incelenmemesi bu çalışmaların en büyük kısıtlılığını oluşturmaktadır. Ayrıca alanın yeni olması ve teknoloji ile yakından ilişkili olması, sürekli olarak aynı gen üzerinde farklı polimorfik yapıların saptanmasını sağlamakta, bu da daha önce yapılmış ve o genin bağımlılıkla ilişkisini gösteren araştırmaların değerini azaltmaktadır. Çalışmalarda ayrıca bağımlılık şiddetiyle, tedaviye yanıtla, yoksunluk sendromu ve deliryum gibi madde bağımlılığına bağlı ortaya çıkan özgül tablolarla ve birçok değişik bağımlılık ölçütleriyle farklı genetik polimorfizmler arasında bir ilişki olup olmadığı üzerinde durulmaktadır.<sup>7</sup>

Bu yazıda yukarıda söz ettiğimiz veriler doğrultusunda bağımlılığın genetiği konusunda yapılan çalışmalarda elde edilen bilgilerin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Bu gözden geçirme yazısında Pubmed ve Türk Psikiyatri Dizini veri tabanları kullanılarak Kasım 2008'e kadar yayınlanmış literatür derlenmiştir. Veri tabanı taramasında 'addiction', 'alcohol',

'genetic', 'polymorphism' sözcükleri ve bunların Türkçe karşılıkları kullanılmıştır. Elde edilen yayınlar arasında bu yazının konusuna uygun olanlar seçilmiştir.

### **Alkol bağımlılığı gelişmesinde rol oynayan enzim ve nörotransmitter sistemlerle ilgili genetik araştırmalar**

Alkol bağımlılığı konusundaki genetik çalışmalarda en sık olarak bağımlılık gelişmesinde farklı genetik varyantların ne kadar etkili olduğu üzerinde durulmaktadır. Çalışmalarda alkolü metabolize eden enzimler, dopaminerjik, GABAerjik, glutamaterjik, opioid, kolinerjik, serotonerjik ve diğer yolaklardaki reseptörler ve taşıyıcılarda saptanan genetik farklılıkların etkileri araştırılmıştır.<sup>8</sup> Saptanan hedef genin polimorfizleri açısından alkol bağımlıların ve onlarla yaş, cinsiyet gibi parametrelerle eşleştirilmiş sağlıklı bireyler arasında bir fark olup olmadığı araştırılmış ve iki grup arasında bir fark bulunursa, o genin alkol bağımlılığı patogeneğinde rol oynayabileceği üzerinde durulmuştur.<sup>1</sup> İlk çalışmalar alkol bağımlılığı gelişmesinde rol oynadığı konusunda üzerinde yeterince kanıt olan enzim ve nörotransmitterle yapılmış, daha sonraları daha az sorumlu tutulan yapılarıdaki polimorfik farklılıkların olası etkileri incelenmiştir.<sup>9</sup>

**Alkol dehidrogenaz (ADH) ve aldehit dehidrogenaz (ALDH):** Alkolün karaciğerdeki metabolizması ve bu metabolizmadan sorumlu olan ADH ve ALDH enzimlerinin etki düzeneği genel olarak alkolün beyindeki etkilerine göre çok daha nettir.<sup>10</sup> Çalışmalarda ADH1B\*2 ve ADH1B\*3 alellerinin enzim aktivitesini değiştirdiği gösterilmiştir.<sup>10</sup> Alkol bağımlıların ADH1B\*2 ve ADH1C\*2 alellerinin alkol bağımlıların daha az gözleendiği, ADH1B\*2 alelinin alkol içme miktarı ile ilgili olduğu,<sup>11</sup> ADH1B\*3 ve ADH1C\*2 alellerinin alkol bağımlılığına karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir.<sup>12</sup> Asetaldehidin asetata metabolizmasında rol oynayan ALDH enzimini kodlayan genlerle yapılmış çalışma sayısı daha azdır. ALDH2\*2 alelinin varlığı enzim aktivitesinde bozukluğa, bu durumda alele sahip olan bireylerin asetaldehidin toksik etkilerine daha fazla maruz kalmalarına neden olmaktadır. Özellikle bu alelin daha sık gözleendiği Asya toplumlarında genin alkol bağımlılığına karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir.<sup>13</sup> ADH ve ALDH ile ilgili genetik farklılıklar genel olarak alkol bağımlılığı ile ilişkili bulunmuştur.

**Dopaminerjik sistem:** Alkol bağımlılığında mezolimbik dopaminerjik sistemin çok önemli rol oynadığı bilinmektedir. Dopaminin hem beyin

ödüllendirme sistemine etki etmesi, hem de pozitif pekiştirici etkiye katkı sağlaması bağımlılık genetiğinde dopamini en sık çalışılan nörotransmitterler arasına sokmuştur. Bu konudaki ilk çalışma 1990 yılında Blum ve arkadaşları tarafından yapılmış ve bu çalışmada dopamin reseptöründe gözlenen DRD2 TaqI-A1 polimorfizmi ile alkol bağımlılığı arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir.<sup>14</sup> DRD2 TaqI-A1 polimorfizmi ile alkol bağımlılığı ilişkisi daha sonra başka araştırmacılar tarafından yinelenmiş, ancak çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.<sup>15</sup> Smith ve arkadaşları son olarak dopamin DRD2 TaqI-A1 polimorfizmiyle alkol bağımlılığı arasında ilişkiyi gösteren çalışmaları bir metaanaliz ile ele almışlar ve A1A1 ve A1A2 genotipine sahip olanların A2A2 genotipine sahip olanlara göre 1.38 kat risk altında olduğunu bildirmişlerdir.<sup>16</sup> DR2 reseptörü dışında DR4 reseptöründe gözlenen DRD4 E8 48-bp VNTR polimorfizmi ile alkol bağımlılığı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu polimorfizm toplumda 2-11 arası yinelenmeler şeklinde saptanmış, altı yinelenmeden az olanlar kısa alel, altı ve fazlası uzun alel şeklinde adlandırılmıştır. Uzun alelle alkol bağımlılığı arasında ilişki bulunmuşsa da, tekrar çalışmalarında çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.<sup>17</sup>

Dopaminerjik sistemde reseptörlerin yanı sıra dopamin taşıyıcı sistemde gözlenen genetik farklılıkların da alkol bağımlılığı ile ilişkisi araştırılmıştır. Dopamin taşıyıcısında görülen DAT VNTR polimorfizminin araştırıldığı çalışmalarda farklı etnik topluluklarda değişik sonuçlar elde edilmiştir. Japonya'da alkol bağımlılarında 7 yineme alelinin sayısında artış gözlenirken, dokuz yineme sayısında bir azalma saptanmıştır.<sup>18</sup> Buna karşılık Çinlilerde herhangi bir alelle ilişki bulunamazken, Almanlarda dokuz yineme alelinin sayısında bir artış gözlenmiştir.<sup>1</sup> Almanya'da yapılan bir çalışmada dokuz yineme alelinin daha şiddetli yoksunluk sendromu belirtileri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>19</sup>

Dopamini metabolize eden enzimler olan dopamin  $\beta$ -hidroksilaz (D $\beta$ H), katekolamin O-metil transferaz (COMT) ve monoamino oksidazda (MAO) gözlenen genetik polimorfizmlerle alkol bağımlılığı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda ise genel olarak negatif sonuçlar elde edilmiştir.<sup>20,21</sup> Çalışmalar alkol bağımlılığı gelişmesinde rol oynayan dopaminerjik sistemle ilgili en olası hedef genlerin DRD2 ve DAT genleri olduğunu göstermektedir.

**GABAerjik sistem:** GABA merkezi sinir sistemindeki ana inhibitör nörotransmitterdir ve alkolün sedasyon, motor koordinasyon bozukluğu ve

yoksunluk gibi birçok davranışsal etkisinden sorumludur.<sup>22</sup> GABA<sub>A</sub> ve GABA<sub>B</sub> olmak üzere iki tip reseptörü vardır. Bunlardan GABA<sub>A</sub> reseptörünün  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ve  $\delta$  alt üniteleri vardır ve bu alt ünitelerde gözlenen polimorfizmlerle alkol bağımlılığı arasında ilişki bulunmuştur.<sup>23</sup> GABA<sub>A</sub>  $\alpha$ 1 alt ünitesinde gözlenen genetik farklılıklarla alkole erken yaşta başlama ve şiddetli yoksunluk sendromu belirtileri arasında da ilişki bulunmuştur.<sup>24</sup> GABA<sub>B</sub> ise çok az sayıda araştırmacı tarafından incelenmiş ve olumsuz sonuçlar elde edilmiştir.<sup>25</sup> Reseptörler dışında GABA sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan glutamat dekarboksilaz enziminin sentezinde rol oynayan gende gözlenen genetik polimorfizmlerin de alkol bağımlılığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>26</sup> Genel olarak GABAerjik sistemle ilgili çalışmalarda elde edilen pozitif sonuçlar, bu sistemin alkol bağımlılığı gelişmesinde etkili olduğu varsayımını desteklemektedir.

**Glutamaterjik sistem:** Glutamat aminoasit yapılı, merkezi sinir sisteminin ana eksitator nörotransmitteridir. Eksitator aminoasit reseptörleri içinde alkole en duyarlı olan glutamat NMDA (N metil D aspartat) reseptörleridir. NMDA'nın beş alt ünitesi vardır ve bunlardan özellikle NMDAR1, NMDAR2A, NMDAR2B alt üniteleri alkol tarafından inhibe edilir.<sup>27</sup> Wernicke ve arkadaşları NMDAR1 G2108A polimorfizmi ile şiddetli alkol yoksunluğu arasında ilişki bulmuş, ancak alkol bağımlılığı ile bir ilişki saptamamıştır.<sup>28</sup> Pastor ve arkadaşları ise, NMDAR2A ve NMDAR2B reseptörlerinin fosforilasyonunda rol oynayan Fyn tyrosine kinase geninde gözlenen -93A/G polimorfizminde G aleli taşıyanlarda alkol bağımlılığının daha sık gözlendiğini bildirmiştir.<sup>29</sup> Bu çalışmalar dışındaki çalışmalarda ise genel olarak negatif sonuçlar bulunmuştur.<sup>30</sup>

**Opioid sistem:** Gerek insan, gerekse hayvan çalışmaları alkolün opioidi, özellikle beta endorfin salınımını uyardığını, opioid antagonistlerinin alkol içmeyi azalttığını göstermiştir.<sup>31</sup> Genetik çalışmalarda mu-opioid reseptörünü kodlayan OPRM1 geninde bulunan Asn40Asp (A118G) polimorfizmi araştırılmış ve yaklaşık 30 çalışmanın bir metaanalizde değerlendirilmesi sonucunda bu polimorfizm alkol bağımlılığı ile ilişkisiz bulunmuştur.<sup>32</sup> Bu polimorfizmin naltrexona yanıtla ilişkisi de araştırılmış, çok anlamlı ilişki tamamen ilişkisize kadar farklı sonuçlar bildirilmiştir.<sup>33</sup> Anton ve arkadaşlarıncı yapılan çok merkezli bir çalışmada naltrexona yanıtla OPRM1 Asn40Asp polimorfizmi arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur.<sup>34</sup> Opioid sistemde gözle-

nen genetik farklılıklar alkol bağımlılığı ile ilişkili bulunmasa da naltrexona yanıtla ilişkisi çalışmalarda çığır açacak düzeydedir.

**Serotonerjik sistem:** Serotonerjik sistem disregülasyonu, özellikle dürtüsel ve agresif içme davranışı, klinikte sıklıkla alkol bağımlılığının depresyon, anksiyete, bulimiya ve intihar davranışlarıyla komorbid oluşundan yola çıkılarak ele alınmıştır.<sup>35</sup> Serotonin taşıyıcı sistemde gözlenen genetik farklılıklar genel olarak psikiyatride üzerinde en çok araştırma yapılan genetik konulardan biridir. Depresyonla, anksiyete bozukluklarıyla, antidepresanlara yanıtla serotonin taşıyıcı sistemde gözlenen polimorfizmler (5-HTTLPR) arasındaki ilişkiyi gösteren çok sayıda çalışma vardır. Feinn ve arkadaşları, 5-HTTLPR ile alkol yoksunluğu şiddetli ve komorbid psikiyatrik bozukluğu olan alkol bağımlıları arasında ilişki olduğunu, S aleline sahip olanların risk altında olduğunu bildirmiştir.<sup>36</sup> Ayrıca S alelinin alkol bağımlılığında relaps ile ilişkili olduğu, bir diğer çalışmada ise S aleli ile erkek alkol bağımlılarında gözlenen intihar davranışı arasında ilişki olduğu belirtilmiştir.<sup>37</sup> Tüm bu çalışmaların yanında herhangi bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da vardır.<sup>38</sup> Ülkemizden yapılan çalışmalarda da alkol bağımlılığı ile serotonin taşıyıcı gen polimorfizmi arasında bir ilişki olmadığı bildirilmiştir.<sup>39</sup> Serotonin reseptörlerinde gözlenen genetik polimorfizmlerle ilgili çalışmalar ise daha azdır ve sonuçlar çelişkilidir.<sup>40</sup>

Yukarıda söz edilen sistemler dışında nöropeptit Y, galanin, BDNF (brain-derived neurotrophic factor) ve kolinerjik sistemde gözlenen genetik polimorfizmlerle alkol bağımlılığının ilişkisi araştırılmış ve bazı çalışmalarda ilişkili bulunmuştur. Bunların alkol bağımlılığı üzerine etkileri hakkında daha net konuşmak için ileri çalışmalara gereksinme vardır.<sup>1</sup>

**Alkol bağımlılığında gözlenen özel durumlarla ilgili genetik çalışmalar:** Alkol bağımlılığında genetik çalışmaların bir diğer önemli sacayağı ise, bazı özel durumlarla genetiğin ilişkilendirildiği çalışmalardır. Van Munster ve arkadaşları deliryum tremens (DT) ile genetik ilişkisini inceleyen 25 çalışmayı gözden geçirmiş ve incelenen 30 polimorfizmin sekizinin DT ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Bu sekiz polimorfizmin üçü dopamin transportu, ikisi dopamin reseptörü, diğerleri ise nöropeptit Y, kannabinoid ve glutamaterjik sistemle ilgilidir; DT için bir genetik göstergeden söz edebilmek için henüz erkendir.<sup>41</sup> Alkol yoksunluğunun şiddetiyle genetik ilişkisi de araştırılmış; dopaminerjik, GABAerjik ve glutamaterjik sistemle ilişkili bulunmuştur.<sup>42</sup> Alkol bağımlılığı

lığında gözlenen özgül tablolara odaklanan çalışmalar, bu tabloları daha iyi anlamak ve tedavi etmek için bize umut vermektedir.

**Alkol bağımlılığında tedaviye yanıtla genetik ilişkisini inceleyen çalışmalar:** Tedaviye verilen yanıtla genetik ilişkisi son yıllarda gündeme gelen ve ileride hastaya en uygun tedaviyi başlama seçeneği sunabilecek bağımlılık genetiğinin en umut verici konularındandır.<sup>43</sup> Yukarıda opioid sistemde söz ettiğimiz OPRM1 geninde bulunan Asn40Asp (A118G) polimorfizmi ile naltrexona yanıt arasındaki ilişki, birçok tekrar çalışmasında da gösterilmiştir.<sup>34</sup> Bu bulgu sadece bağımlılık için değil, genel olarak tüm psiko-farmakolojide tedaviye yanıtla genetik ilişkisini göstermesi açısından oldukça önemlidir. Önümüzdeki yıllarda ilaç seçimimizde genetik farklılıkları bilmek belki de bir zorunluluk olacaktır.

**Tüm genomun incelendiği genetik çalışmalar:** Genetik çalışmalarda bir ileri aşama, tüm genomun tarandığı ilişkilendirme ve bağlantı çalışmaları oluşturmaktadır. Bu tür çalışmalarla aynı anda 500000 polimorfizm incelenebilmekte, böylece hem daha az sıklıkla rastlanan polimorfizmler saptanmakta, hem de genlerin ortak etkileri değerlendirilebilmektedir.<sup>44</sup> Johnson ve arkadaşları, bir genom taramasında alkol bağımlılığına duyarlılığı artıran çok sayıda genetik polimorfizm saptamıştır.<sup>45</sup> Ma ve arkadaşları ise alkol bağımlılarında tüm genomu bağlantı analizi yöntemi ile incelemiş ve 12 kromozom bölgesiyle alkol bağımlılığı arasında bağlantı bulmuştur.<sup>46</sup> Fakat bu çalışmalara alınan denek sayısının az olması çalışmalarının istatistiksel gücünün düşük olmasına yol açmıştır. Zira tüm genomun incelendiği çalışmalarda yeterli istatistiksel güç için 15000 civarında denek gereklidir.

**Epigenetik çalışmalar:** Son olarak bağımlılık genetiğinde çalışılan alanlardan biri de epigenetik düzeneklerdir. Kalıtım materyali olan DNA molekülü, nükleotid olarak adlandırılan küçük yapı taşlarının birleşmesiyle oluşmaktadır. DNA'nın yapısı ve nükleotidlerin dizilişi bir canlının tüm hücrelerinde aynı olmakla birlikte, hücreler arası farklılıklar gen ifadesindeki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Bu değişikliklere epigenetik düzenekler aracılık etmektedir. Epigenetik düzenekler DNA kodunda herhangi bir değişiklik olmaksızın metilasyon, asetilasyon ve fosforilasyon gibi düzeneklerle gen aktivitesinin değişmesini içerir.<sup>47</sup> Epigenetiği anlamada en iyi örnek, genetik yapının aynı olmasına karşın vücudun farklı yerlerinde bulunan hücrelerin gösterdiği işlev farklılıklarıdır.<sup>47</sup> Gen ekspresyonunun epigenetik uyarlaması, nöroгене

tik süreçlerde çevresel etkilere ve organizmanın gereksinimlerine uyum sağlayıcı düzenlemeleri gerçekleştirmektedir. Organizmanın gelişim sürecinde enerjiyi dengeleme ve karşılaştığı stresli koşullara uyum sağlamak üzere geliştirdiği fizyolojik ve davranışsal tepkiler, fenotip ekspresyonunu güçlü ve kalıcı bir şekilde etkileyebilmektedir.<sup>48</sup> Özellikle embriyonik dönemde ve kritik dönemlerde, düzenleyici genler ve büyüme ile ilgili genlerde yoğunlaşan bazı epigenetik düzenlemelerin fetal programlamayı etkileyerek kalıcı değişikliklere aracılık ettiği ileri sürülmektedir, Epigenetik düzeneklerin beslenme, uyarın düzeyi, toksik maruziyetler gibi çevresel uyarılara oldukça açık olduğu görülmektedir. Beynin uyum kapasitesini aşan stres koşulları bilişsel işlevleri olumsuz etkileyerek patolojik süreçleri başlatabilmektedir.<sup>49</sup> Epigenetik düzenekler beslenme, annenin bakım/davranış özellikleri, hormonlar, alkol ve ilaçlar gibi çeşitli çevresel uyarılardan etkilenmektedir. Örneğin beslenme, DNA metilasyonu yoluyla gen ekspresyonunu etkileyebilmektedir.<sup>47</sup> Anormal DNA metilasyonu, anormal nöronal işlevle, postnatal ölümler ve azalmış nörogenezle sonuçlanmaktadır. Son yıllarda, birkaç demetilaz enzimidaki mutasyonun veya aşırı ekspresyonun, kanser ve nörolojik hastalıklarla bağlantılı olduğu saptanmıştır.<sup>50</sup> Örneğin, kokain ve anti-psişik ilaçlar, striatumda H3 histonunun fosfoasetilasyonunu ve H4 histonunun asetilasyonunu indüklemekte ve bu yolla farelerin nükleus akkumbenslerinde HDAC5 fosforilasyonu artmaktadır. Bu artış enzimin translokasyonuna neden olarak gen ekspresyonunu etkilemektedir.<sup>50</sup>

Beynin ödüllendirici sistemindeki gen aktivitesinde ortaya çıkan değişiklikler bağımlılığın oluşmasına ve sürdürülmesine etki etmektedir. Bu alandaki çalışmaların çoğu deneysel çalışmalar

olup özellikle hayvan modelleriyle yapılmıştır. Bu çalışmalarda özellikle uzun süre maddenin etkisine maruz kalan hayvanlarda BDNF ve Cdk5 gibi genlerde hiperasetilasyon olduğu ve eğer bu modifikasyonlar engellenirse maddeye verilen yanıtın değiştiği gözlemlenmiştir. Nestler ve arkadaşları hücre çekirdeğinde DNA'dan RNA sentezine etki eden transkripsiyon etkenlerinin de epigenetik düzeneklerde rol oynadığını belirtmiştir.<sup>2</sup> Bu transkripsiyon etkenlerinden CREB ve  $\Delta$ fosB'nin kokaine verilen davranışsal yanıtları etkilediğini, CREB'in kısa dönemde gözlenen değişikliklerde etkili olurken  $\Delta$ fosB'nin uzun dönem yanıtları düzenlediğini bildirmişlerdir.<sup>50</sup> Bu düzenlemeyi de yukarıda söz edilen Cdk5 geni gibi genlerin aktivitesini değiştirerek yaptığını belirtmişlerdir. İnsanlarda yapılan birkaç çalışmada da DNA metilasyonunda artışın alkol bağımlılığı ve aşırme (craving) ile ilişkili olduğu, DNA metilasyonunun alkol dehidrogenaz geninin ekspresyonunu etkilediği, insanlarda da epigenetik düzeneklerin bağımlılık gelişiminde etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>47</sup> Epigenetik düzeneklerin bağımlılık patogeneğinde etkili olduğu ile ilgili giderek daha çok kanıt elimize geçmekte, bu da yeni tedavi seçenekleri için umut vermektedir.

## SONUÇ

Son yıllarda ortaya çıkan teknolojik gelişme ve bunun sonucu olarak elde edilen veriler bağımlılığı daha iyi anlamamıza ve yeni yaklaşımlar geliştirmemize yardım etmektedir. Ayrıca psiko-farmakoloji genetik ilişkisinde en somut veriler de yine bağımlılık genetiğiyle ilgili çalışmalardan elde edilmektedir. Tüm genomun incelendiği çalışmalar ve epigenetik çalışmaların sağladığı verilerle bağımlılığı daha iyi anlamak ve tedavi etmek olası olabilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Köhnke MD. *Approach to the genetics of alcoholism: A review based on pathophysiology. Biochem Pharmacol* 2008; 75:160-177.
2. Nestler EJ. *Transcriptional mechanisms of addiction: role of DeltaFosB. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2008; 363:3245-3255.
3. Yüncü Z, Savaş HA. *Madde kullanım bozukluklarında genetik: Bir gözden geçirme. Bağımlılık Dergisi* 2007; 8:146-152.
4. Herken H. *MSS ve Genler. İstanbul, Okuyan Yayınları, 2003.*
5. Herken H. *Depresyonun etiolojisinde genetik kanıtlar. Klinik Psikiyatri* 2002(Suppl.4):5-10.
6. Schmidt LG, Harms H, Kuhn S, Rommelspacher H, Sander T. *Modification of alcohol withdrawal by the A9 allele of the dopamine transporter gene. Am J Psychiatry* 1998; 155:474-478.
7. Gemma S, Vichi S, Testai E. *Individual susceptibility and alcohol effects: biochemical and genetic aspects. Ann Ist Super Sanita* 2006; 42:8-16.
8. Mayfield RD, Harris RA, Schuckit MA. *Genetic factors influencing alcohol dependence. Br J Pharmacol* 2008; 154:275-287.

9. Coşkunol H, Altıntoprak E. Alkol kullanımının genetik yönleri. *Klinik Psikiyatri* 1999; 2:222-229.
10. Agarwal DP. Genetic polymorphisms of alcohol metabolizing enzymes. *Pathol Biol* 2001; 49:703-709.
11. Neumark YD, Friedlander Y, Thomasson HR, Li TK. Association of the ADH2\*2 allele with reduced ethanol consumption in Jewish men in Israel: a pilot study. *J Stud Alcohol* 1998; 59:133-139.
12. Edenberg HJ, Foroud T. The genetics of alcoholism: identifying specific genes through family studies. *Addict Biol* 2006; 11:386-396.
13. Chen WJ, Loh EW, Hsu YP, Chen CC, Yu JM, Cheng AT. Alcohol-metabolising genes and alcoholism among Taiwanese Han men: independent effect of ADH2, ADH3 and ALDH2. *Br J Psychiatry* 1996; 168:762-767.
14. Blum K, Noble EP, Sheridan PJ, Montgomery A, Ritchie T, Jagadeeswaran P, et al. Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. *J Am Med Assoc* 1990; 263:2055-2060.
15. Edenberg HJ, Foroud T, Koller DL, Goate A, Rice J, Van Eerdewegh P, et al. A family-based analysis of the association of the dopamine D2 receptor (DRD2) with alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22:505-512.
16. Smith L, Watson M, Gates S, Ball D, Foxcroft D. Meta-Analysis of the association of the Taq1A polymorphism with the risk of alcohol dependency: A HuGE Gene-Disease Association Review. *Am J Epidemiol* 2008; 167:125-138.
17. Bau CH, Almeida S, Costa FT, Garcia CE, Elias EP, Ponso AC, et al. DRD4 and DAT1 as modifying genes in alcoholism: interaction with novelty seeking on level of alcohol consumption. *Mol Psychiatry* 2001; 6:7-9.
18. Sander T, Harms H, Podschus J, Finckh U, Nickel B, Rolfs A, et al. Allelic association of a dopamine transporter gene polymorphism in alcohol dependence with withdrawal seizures or delirium. *Biol Psychiatry* 1997; 41:299-304.
19. Schmidt LG, Harms H, Kuhn S, Rommelspacher H, Sander T. Modification of alcohol withdrawal by the A9 allele of the dopamine transporter gene. *Am J Psychiatry* 1998; 155:474-478.
20. Kohnke MD, Zabetian CP, Anderson GM, Kolb W, Gaertner I, Buchkremer G, et al. A genotype-controlled analysis of plasma dopamine beta-hydroxylase in healthy and alcoholic subjects: evidence for alcohol-related differences in noradrenergic function. *Biol Psychiatry* 2002; 52:1151-1158.
21. Hallikainen T, Lachman H, Saito T, Volavka J, Kauhanen J, Salonen JT, et al. Lack of association between the functional variant of the catechol-o-methyltransferase (COMT) gene and early-onset alcoholism associated with severe antisocial behavior. *Am J Med Genet* 2000; 96:348-352.
22. Buck KJ. Molecular genetic analysis of the role of GABAergic systems in the behavioral and cellular actions of alcohol. *Behav Genet* 1996; 26:313-323.
23. Loh EW, Ball D. Role of the GABA(A)beta2, GABA(A)alpha6, GABA (A)alpha1 and GABA(A)gamma2 receptor subunit genes cluster in drug responses and the development of alcohol dependence. *Neurochem Int* 2000; 37:413-423.
24. Park CS, Park SY, Lee CS, Sohn JW, Hahn GH, Kim BJ. Association between alcoholism and the genetic polymorphisms of the GABAA receptor genes on chromosome 5q33-34 in Korean population. *J Korean Med Sci* 2006; 21:533-538.
25. Sander T, Samochowiec J, Ladehoff M, Smolka M, Peters C, Riess O, et al. Association analysis of exonic variants of the gene encoding the GABAB receptor and alcohol dependence. *Psychiatr Genet* 1999; 9:69-73.
26. Loh el-W, Lane HY, Chen CH, Chang PS, Ku LW, Wang KH, et al. Glutamate decarboxylase genes and alcoholism in Han Taiwanese men. *Alcohol Clin Exp Res* 2006; 30:1817-1823.
27. Tsai G, Coyle JY. The role of glutamatergic neurotransmission in the pathophysiology of alcoholism. *Annu Rev Med* 1998; 49:173-184.
28. Wernicke C, Samochowiec J, Schmidt LG, Winterer G, Smolka M, Kucharska-Mazur J, et al. Polymorphisms in the N-methyl-D-aspartate receptor 1 and 2B subunits are associated with alcoholism-related traits. *Biol Psychiatry* 2003; 54:922-928.
29. Pastor IJ, Laso FJ, Inés S, Marcos M, González-Sarmiento R. Genetic association between -93A/G polymorphism in the Fyn kinase gene and alcohol dependence in Spanish men. *Eur Psychiatry* 2008; doi:10.1016/j.eurpsy.2008.08.007
30. Tadic A, Dahmen N, Szegedi A, Rujescu D, Giegling I, Koller G, et al. Polymorphisms in the NMDA subunit 2B are not associated with alcohol dependence and alcohol withdrawal-induced seizures and delirium tremens. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255:29-35.
31. McBride W, Li T. Animal models of alcoholism: neurobiology of high alcohol-drinking behaviour in rodents. *Crit Rev Neurobiol* 1998; 12:339-369.
32. Arias A, Feinn R, Kranzler HR. Association of an Asn40Asp (A118G) polymorphism in the mu-opioid receptor gene with substance dependence: a meta-analysis. *Drug Alcohol Depend* 2006; 83:262-268.
33. Ray LA, Hutchison KE. Effects of naltrexone on alcohol sensitivity and genetic moderators of medication response: a double-blind placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64:1069-1077.

34. Anton RF, Oroszi G, O'Malley S, Couper D, Swift R, Pettinati H, et al. An evaluation of mu-opioid receptor (OPRM1) as a predictor of naltrexone response in the treatment of alcohol dependence: results from the Combined Pharmacotherapies and Behavioral Interventions for Alcohol Dependence (COMBINE) study. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65:135-144.
35. Grant K. The role of 5-HT3 receptors in drug dependence. *Drug Alcohol Depend* 1995; 38:155-171.
36. Feinn R, Nellisery M, Kranzler HR. Meta-analysis of the association of a functional serotonin transporter promoter polymorphism with alcohol dependence. *Am J Med Genet B (Neuropsychiatr Genet)* 2005; 133:79-84.
37. Limosin F, Lose YV, Boni C, Hamon M, Ades J, Rouillon F, et al. Male-specific association between the 5-HTTLPR S allele and suicide attempts in alcohol-dependent subjects. *J Psychiatric Res* 2005; 39:179-182.
38. Kohnke MD, Kolb W, Lutz U, Maurer S, Batra A. The serotonin transporter promoter polymorphism 5-HTTLPR is not associated with alcoholism or severe forms of alcohol withdrawal in a German sample. *Psychiatr Genet* 2006; 16:227-228.
39. Gürel SC, Ayhan Y, Babaoğlu M, Yaşar Ü, Demir B, Uluğ B, ve ark. Türkiye'de alkol bağımlılarında serotonin taşıyıcısı gen polimorfizmi. 44. Ulusal Psikiyatri Kongresi, 2008, Antalya.
40. Altıntoprak E, Tezcanlı B, Özel R, Kosova B, Topçu N, Çoşkunol H, ve ark. Alkol bağımlılığında serotonin reseptörü 5-HTR2A ve serotonin taşıyıcısı 5-HTT gen polimorfizmlerinin araştırılması. 4. Ulusal Bağımlılık Kongresi, 2007, Çeşme-İzmir.
41. Van Munster BC, Korevaar JC, Rooij SE, Levi M, Zwinderman AH. Genetic polymorphisms related to delirium tremens: a systematic review. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31:177-184.
42. Schmidt LG, Sander T. Genetics of alcohol withdrawal. *Eur Psychiatry* 2000; 15:135-139.
43. Haile CN, Kosten TA, Kosten TR. Pharmacogenetic treatments for drug addiction: alcohol and opiates. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2008; 34:355-381.
44. Ducci F, Goldman D. Genetic approaches to addiction: genes and alcohol. *Addiction* 2008; 103:1414-1428.
45. Johnson C, Drgon T, Liu QR, Walther D, Edenberg H, Rice J. Pooled association genome scanning for alcohol dependence using 104 268 SNPs: validation and use to identify alcoholism vulnerability loci in unrelated individuals from the collaborative study on the genetics of alcoholism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006; 141:844-853.
46. Ma Q, Yu Y, Meng Y, Farrell J, Farrer LA, Wilcox MA. Genome-wide linkage analysis for alcohol dependence: a comparison between single-nucleotide polymorphism and microsatellite marker assays. *BMC Genetics* 2005(Suppl.1):1-8.
47. Tsankova N, Renthal W, Kumar A, Nestler EJ. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8:355-367.
48. Gilbert SF. Ecological developmental biology: developmental biology meets the real world. *Dev Biol* 2001; 233:1-12.
49. Gluckman PD, Hanson MA. Developmental origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective. *Pediatr Res* 2004; 56:311-317.
50. Nestler EJ. Molecular mechanisms of drug addiction. *Neuropharmacology* 2004; 47:24-32.